



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

**Efecto de la aplicación de antiparasitario contra
Fasciola hepática sobre ganancia de peso vivo y las
lesiones macroscópicas en hígado de ganado bovino de
carne en el valle de Lurín**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Miguel Angel FELIPE ABANTO

ASESOR

Mg Fernando CARCELÉN CÁCERES

Lima, Perú

2015



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Felipe, M. Efecto de la aplicación de antiparasitario contra Fasciola hepática sobre ganancia de peso vivo y las lesiones macroscópicas en hígado de ganado bovino de carne en el valle de Lurín [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2015.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Autor: MIGUEL ANGEL FELIPE ABANTO

Código de matrícula 01112121

DNI: 80582884

Asesor: FERNANDO CARCELEN CACERES

Código ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-1299-1679>

Grupo de investigación

Área de nutrición Animal

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación:

Instalaciones del Centro de Engorde Villa ubicado en el valle de Lurín, a la altura del kilómetro 43 de la Panamericana Sur.

Año que la investigación abarcó:

Del 30 de Enero y el 31 de Marzo del 2015



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

En el auditorio principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día viernes **04 de setiembre de 2015**, a las **12:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° **094-EAPMV/FMV-2015**, integrado por los siguientes profesores:

ALFREDO DELGADO CASTRO
FERNANDO CARCELÉN CÁCERES
ROSA PERALES CAMACHO
SANDRA BEZADA QUINTANA

Presidente del Jurado
Asesor de la Tesis
Miembro del Jurado
Miembro del Jurado


Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Don: **FELIPE ABANTO, MIGUEL ANGEL**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

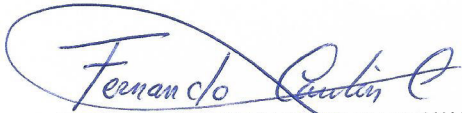
“EFECTO DE LA APLICACIÓN DE ANTIPARASITARIO CONTRA *Fasciola hepática* SOBRE GANANCIA DE PESO VIVO Y LAS LESIONES MACROSCÓPICAS EN HÍGADO DE GANADO BOVINO DE CARNE EN EL VALLE DE LURÍN”

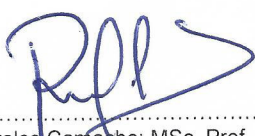
Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Asesor de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECISIETE (17)**.

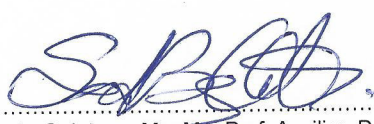
Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **12:45 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:


Alfredo Delgado Castro: Mg. Prof. Principal, T.C.


Fernando Carcelén Cáceres: Mg. Prof. Principal, D.E.


Rosa Perales Camacho: MSc. Prof. Principal, D.E.


Sandra Bezada Quintana: Mg. Mg. Prof. Auxiliar, D.E.



DEDICATORIA

A mi madre Susana Abanto por estar conmigo y quien con muchísimo amor, esfuerzo y sacrificio me apoyo en la conclusión de mi carrera.

A mi esposa Paola Ching por su amor, ternura y comprensión.

A mi hijo José Miguel por ser mi inspiración y soporte anímico

AGRADECIMIENTO

Al Dr Fernando Carcelén por el apoyo incondicional brindado durante todo el transcurso de este estudio.

A mi Alma Mater la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM por los conocimientos y la formación recibida

A todas las personas que directa e indirectamente me apoyaron para concluir dicho estudio.

INDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO	iii
INDICE DE CONTENIDO.....	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE CUADROS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LA LITERATURA	3
A. Engorde de bovinos de carne en el Perú.....	3
B. Producción de carne en la Sierra y Selva.....	4
C. Crecimiento compensatorio.....	5
D. Rentabilidad	6
E. Clasificación taxonómica de <i>Fasciola hepática</i>	6
F. Etiología	7
G. Ciclo Biológico	7
H. Características morfológicas de <i>F. hepática</i>	8
I. Epidemiología de la Fasciolosis.....	13
J. Patogenia de la Fasciolosis.....	17
K. Alteraciones macroscópicas	18
L. Alteraciones microscópicas	19
M. Signos clínicos.....	22
N. Diagnóstico de la Fasciolosis	22
O. Tratamiento contra la Fasciolosis	24
P. Prevención y control de la fasciolosis.....	27
III. MATERIALES Y METODOS.....	29
A. Lugar y fecha de estudio.....	29
B. Animales.....	29
C. Cálculo de tamaño muestral	30
D. Diseño experimental	30
E. Organización de los datos y análisis de la información.....	32
IV. RESULTADOS.....	33
A. Evaluación de los pesos corporales	33
B. Ganancia de peso	33
C. Consumo acumulado de alimento y conversión alimenticia.....	34
D. Evaluación de lesiones y hallazgos macroscópicos en hígados.....	35
V. DISCUSION	36
VI. CONCLUSIONES	38
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39

RESUMEN

Efecto de la aplicación de antiparasitario contra *Fasciola hepática* sobre la ganancia de peso vivo y evaluación de lesiones macroscópicas en el hígado de ganado bovino de carne del valle de Lurín

La fasciolosis ocasionada por *F. hepática* es una de las parasitosis de mayor importancia debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad que ocasionan en el ganado bovino. Además, esta parasitosis tiene importancia zoonótica por ocasionar enfermedad hepática en los humanos afectados. El presente estudio evaluó el efecto de la dosificación con Triclabendazol+Fenbendazol y Albendazol sobre los parámetros productivos y la frecuencia de lesiones y hallazgos macroscópicos en hígados en bovinos de engorde procedentes de una zona endémica a *Fasciola hepática*. Este estudio utilizó 90 bovinos de 2 a 4 años de edad, procedentes del distrito de Cora Cora, provincia de Ayacucho. Los animales fueron transportados a un centro de engorde en el distrito de Lurín, Lima. Posteriormente, estos fueron distribuidos en los siguientes tratamientos: [T1] control no tratado, [T2] Albendazol a dosis única oral y [T3] Triclabendazol+Fenbendazol a dosis única oral. Los tratamientos se realizaron a la semana de arribo de los animales y fueron mantenidos en engorde por 60 días. Los pesos se registraron a los días 0, 30 y 60, así como el consumo de alimento acumulado. Finalmente, los bovinos se sacrificaron al día 60 y se evaluaron las lesiones macroscópicas en hígados. Los resultados demostraron valores más altos de peso corporal, ganancias de peso y mejor conversión alimenticia en los bovinos tratados con Triclabendazol+Fenbendazol en comparación a los bovinos tratados con Albendazol y los bovinos control [$p<0.05$]. Lesiones y hallazgos macroscópicos no se observaron en bovinos tratados con Triclabendazol+Fenbendazol en comparación a los bovinos control y tratados con Albendazol [$p<0.05$]. Estos resultados demuestran que la combinación Triclabendazol+Fenbendazol a dosis única oral es adecuada y óptima para ser aplicada en sistemas de engorde intensivo ya que la productividad y apariencia de hígados mejoró en forma significativa.

Palabras clave: Triclabendazol, Fenbendazol, Albendazol, bovino

ABSTRACT

Effect of the antiparasitic application against *Fasciola hepatica* on the live weight gain and evaluation of macroscopic lesions in the liver of beef cattle of the Lurín Valley

Fasciolosis caused by *F. hepatica* is one of the most important parasitosis due to the high rates of morbidity and mortality caused in cattle. In addition, this parasitosis is zoonotic because it causes liver disease in affected humans. The present study evaluated the effect of the dosage with Triclabendazol + Fenbendazol and Albendazol on the productive parameters and the frequency of lesions and macroscopic findings in livers in livestock cattle of area endemic to hepatic fasciola. This study identified 90 cattle from 2 to 4 years old, located in the district of Cora Cora, province of Ayacucho. The animals were transported to an fattening cattle in the district of Lurín, Lima. Subsequently, these were distributed in the following treatments: [T1] untreated control, [T2] Albendazole at a single oral dose and [T3] Triclabendazole + Fenbendazole at a single oral dose. The treatments were carried out a week after the animals arrived and were kept fattening for 60 days. Weights were recorded at days 0, 30 and 60, as well as the accumulated food consumption. Finally, bovines were sacrificed at day 60 and macroscopic lesions in livers were evaluated. The results showed higher values of body weight, weight gain and better feed conversion in cattle treated with Triclabendazole + Fenbendazole compared to cattle treated with Albendazole and control cattle [$p < 0.05$]. Lesions and macroscopic findings were not observed in cattle treated with Triclabendazole + Fenbendazole compared to control cattle treated with Albendazole [$p < 0.05$]. These results showed the combination Triclabendazol + Fenbendazol a single oral dose is adequate and optimal to be applied in intensive power systems and that the productivity and appearance of the livers improved significantly.

Keywords: Triclabendazole, Fenbendazole, Albendazole, bovine

LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1. Distribución de frecuencia de fasciolosis en bovinos del Perú.....16
- Cuadro 2. Principales antiparasitarios utilizados contra *F. hepática* y su
Efectividad durante diferentes estadios.....24
- Cuadro 3. Resultados promedio y desviación estándar del peso corporal
(kg) de los bovinos durante los días 0, 30 y 60 del estudio33
- Cuadro 4. Resultados promedio y desviación estándar para los valores
de ganancia de peso de bovinos (kg) durante los días 0 a 30, 30 a 60 y
0 a 60 de estudio.....34
- Cuadro 5. Resultados promedio y desviación estándar para el consumo
Acumulado de alimento y conversión alimenticia de los bovinos durante
el estudio34
- **Cuadro 1.** Frecuencia de lesiones y hallazgos macroscópicos en hígados
de bovinos.....35

LISTA DE FIGURAS

• Figura 1. Producción nacional de carne durante los últimos años	5
• Figura 2. Ciclo biológico de <i>Fasciola hepática</i>	8
• Figura 3. Estructuras internas de <i>F. hepática</i> adulta	10
• Figura 4. Huevo operculado(A), mórula (B), presencia de miracidio en el interior del huevo (C), Miracidio de vida libre (D), pasos de penetración del miracidio al caracol y desarrollo de esporocisto (E-H).....	11
• Figura 5. Desarrollo del estadio de redia (I-K), Desarrollo de cercaria (L).....	12
• Figura 6. Fasciolas inmaduras migrantes que ocasionan necrosis y una fuerte reacción celular (predominantemente eosinófilos) en el parénquima hepático (A), Sección transversal de una fasciola inmadura migrante rodeada de parénquima hepático desintegrado (B).....	20
• Figura 7. Conducto biliar principal conteniendo fasciolas adultas con su cutícula espinosa que ocasionan daño a la capa superficial de los conductos (A), Conducto biliar principal conteniendo células con glóbulos citoplásmicos (flechas) entre ellas (B) Células mastocíticas (flechas) alrededor de capilares y células con glóbulos citoplásmicos (C).....	21

I. INTRODUCCION

La fasciolosis en el ganado es de gran importancia económica y zoonótica. La contaminación parasitaria es común debido al hacinamiento animal en condiciones naturales de la explotación ganadera. La fasciolosis ocasionada por *F. hepatica* es una de las de mayor importancia debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad que ocasionan en el ganado. Además, esta enfermedad es zoonótica ya que repercute en la salud pública al ocasionar enfermedad hepática en los humanos afectados. Asimismo, la enfermedad ocasiona grandes pérdidas económicas debido al decomiso de hígados en los camales así como al detrimento de los parámetros productivos en animales infectados (Olaechea *et al.*, 2008). La fasciolosis es la segunda parasitosis de importancia económica para la ganadería nacional, ocasionando pérdidas que superan los 50 millones de dólares al año sólo en el ganado vacuno (Espinoza *et al.*, 2010).

La enfermedad se caracteriza por una infección a nivel del hígado y conductos biliares de los animales afectados. Por lo tanto, el hígado es decomisado por presentar un aspecto desagradable. El Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA) en el año 2005 estimó las pérdidas basadas en los reportes de sanidad de los hígados decomisados en los mataderos. Más de ciento cuenta mil hígados fueron decomisados, lo que representa el 24,18% (158 039 /653563) del total de animales beneficiados y registrados. Esta información contrasta con lo indicado por Radostits *et al.* (2002) quienes mencionan que en áreas endémicas las tasas de infección con

. La fasciolosis se encuentra ampliamente distribuida en el Perú ya que está presente en 21 de las 24 regiones de nuestro país. El mayor número de reportes de la enfermedad ocurren en zonas geográficas cercanas a hábitat de moluscos *Lymnaea* quienes son hospedadores intermediarios del parásito. Por lo tanto, el control de la fasciolosis resulta de gran importancia tanto a nivel de los animales de ganado infectados así como del control medioambiental mediante el uso de molusquicidas.

Numerosos productos antihelmínticos existen para el control de nematodos gastrointestinales y fasciolas. La mayor proporción de estos productos presentan mecanismos de acción independientes lo que implica efectuar tratamientos separados en el tiempo. Tratamientos simultáneos con productos fasciolicidas y productos para nematodos gastrointestinales para infecciones mixtas son efectivas (Taylor, 2000). Además, el manejo sanitario de los campos de pastoreo es importante ya que conjuntamente con la terapia en los animales favorecerá la prevención de fasciolosis y otras infecciones gastrointestinales en el ganado. Los benzimidazoles son drogas antihelmínticas ampliamente utilizadas para el control de nematodiasis en el ganado. Adicionalmente, productos como Albendazol, Triclabendazol y Flubendazol han demostrado ser drogas efectivas para el control de fasciolosis. Triclabendazol ha demostrado ser una droga altamente eficaz para el control de fases adultas y contra fases inmaduras. Asimismo, el Albendazol ha demostrado ser eficaz contra fases adultas aunque ligeramente inferior que el Triclabendazol. La justificación del uso de antihelmínticos para el control de la fasciolosis es importante para la actividad pecuaria. El presente estudio evaluó el uso de la combinación del Triclabendazol (12%) + Fenbendazol (5%) sobre la ganancia de peso vivo en ganado de engorde y las lesiones macroscópicas en hígados de bovinos de engorde en comparación al uso del Albendazol (10%), como medida efectiva para su implementación en campo.

II. REVISION DE LA LITERATURA

A. Engorde de bovinos de carne en el Perú

El Perú tiene una población de 5 millones 223 mil 571 cabezas de ganado vacuno y produce 161,764 TM de carne de vacuno (MINAG, 2006). El sector pecuario es significativo porque aporta el 40.2% del PBI agropecuario y el sector ganadero aporta el 30.08% en el país. Alrededor del 80% de la población de ganado vacuno se encuentra en la Sierra (Altos Andes), predominando el ganado criollo o nativo y criollo mejorado (con características fenotípicas y genotípicas heterogéneas). El ganado criollo por lo general tiene bajos parámetros productivos pero ha adquirido otras ventajas comparativas: Alta capacidad de adaptación, resistencia a muchas enfermedades, manifiesta fácilmente su vigor híbrido al ser cruzados y responde muy bien a una mejora nutricional. (Chavarría e Idrogo, 2015).

El engorde de bovinos de carne en el Perú se caracteriza principalmente por ser de tipo intensiva por su la falta de suficientes áreas de pastoreo. La alimentación en estos centros de engorde se da a base de residuos agrícola y subproductos agroindustriales. Los vacunos que son destinados al engorde proceden principalmente de los sectores de la sierra central y la sierra sur del país, así como de algunos sectores de la selva. Por otro lado, los principales grupos raciales de bovinos destinados al engorde están conformados por criollos, cruces de Brown Swiss, Holstein y Santa Gertrudis entre otros, así como el ganado cebuino (provenientes de la selva) (Evaristo, 2013).

Por lo general, los animales son mantenidos en los centros de engorde por un período aproximado de 90 días. Los bovinos llegan a alcanzar una ganancia de peso aproximado de 1.8 kg/día. Sin embargo, este período puede reducirse incluso a 60 días en algunas circunstancias

de la raza de ganado y las exigencias del mercado (Evaristo, 2013). En estas condiciones, los animales llegan a obtener una buena conformación y textura, así como una adecuada textura de la carne (MINAG, 2006).

El engorde en corral surgió ante la necesidad de intensificar la producción. Los animales se encierran en corrales y reciben el alimento en comederos, disminuyendo el gasto energético de mantenimiento y optimizando la producción por unidad de superficie. Este tipo de crianza es una herramienta indiscutible dentro del esquema de producción de cualquier empresa agropecuaria productora de carne (Barahona, 2001). El período inicial del engorde en corral es de estrés intenso ya que éste no está acostumbrado a las instalaciones (cemento, metal, bebederos, comederos) o alimentos; (granos, heno y subproductos agrícolas). Adicionalmente, los bovinos son transportados, a veces, por cientos de kilómetros, y/o sometidos a cambios de temperatura, precipitación y altura (Bavera, 2000).

B. Producción de carne en la Sierra y Selva

Cerca del 80% de la producción de carne de vacuno se desarrolla en la Sierra y la Selva del país, bajo condiciones extensivas y/o semi-intensivas; alimentación en base a pastos naturales o cultivados. Los animales que dependen principalmente de la disponibilidad de los pastos presentan bajos índices productivos. Las ganancias promedio de peso varían en un rango de 0-400gr dependiendo de la época. La temporada de lluvias presenta mayor disponibilidad de pastos que poseen un alto contenido nutricional. Por otro lado, la época seca se caracteriza por la ausencia pastos, y si existen tienen un bajo contenido nutricional. Esta temporada genera una pobre calidad de carcasa comparada con la requerida por el mercado y un bajo rendimiento de carcasa. Los vacunos en esta etapa de crianza pueden llegar a alcanzar un pre-engorde en el caso de selva u otras zonas, dependiendo de las condiciones alimentarias. El 89% del ganado vacuno criollo y de doble propósito se encuentra en la Sierra y Selva de nuestro país. El desbalance de pastos a nivel nacional impide alimentar al ganado en su lugar de origen. En consecuencia, el proceso de engorde estabulado es desarrollado en todo el Perú. (Chavarría e Idrogo, 2015)

La población nacional de ganado vacuno en el año 2013 fue de 5.555.988 unidades. La región Puno es la localidad con la mayor participación en el número de unidades de ganado vacuno. Puno presenta el 12.50% del total de la población de vacunos, seguido de las regiones de Cajamarca (11.14%), Ayacucho (9.63%), Cuzco (7.44%) y Junín (5.62%), estas cinco principales regiones concentran el 46.93% de las cabezas de ganado vacuno del país (MINAG, 2006). La producción de carne de vacuno el año 2013 fue de 190.569 TM, 2.12% mayor que la

producción del año 2012 (Figura 1). La producción de carne vacuna en el Perú ha venido creciendo ininterrumpidamente. (MINAG, 2013).



Figura 8. Producción nacional de carne durante los últimos años (MINAG 2013)

C. Crecimiento compensatorio

Hidalgo (1996) indica que el crecimiento compensatorio (CC) es común cuando los animales proceden del interior del país en épocas de sequía. Este evento se desarrolla en la región Sierra que por la falta de lluvias los pastos naturales maduran y se secan. El CC es definido como un proceso fisiológico por el cual un organismo acelera su tasa de crecimiento después de un periodo de desarrollo restringido, debido a la reducción del consumo de alimento (Hornick *et al.*, 2000). La restricción puede darse por una reducción del alimento o por alimentación con dietas de baja densidad de nutrientes. La respuesta en el CC es mayor cuando ésta sigue a una restricción energética que a una proteica (Drouillard *et al.*, 1991). El CC influye en la recuperación de los animales la naturaleza, la severidad y la duración de la restricción. La raza y la edad del animal al comienzo de la restricción también son factores influyentes. (Verde, 1972).

La duración y la intensidad de la restricción alimentaria pueden establecer diferencias fundamentales en la respuesta a la alimentación. Periodos de restricción excesivamente prolongados pueden afectar a los animales en forma permanente. La naturaleza de la restricción también es un factor a considerar. Restricciones severas resultan en pérdidas considerables de peso y pueden afectar el grado de recuperación, Por otro lado, restricciones moderadas que permiten pequeñas ganancias de peso contribuyen a aumentar el grado de recuperación. La etapa en que se realiza la restricción también es importante. Los animales restringidos hasta los 3 meses de edad son incapaces de compensar posteriormente el periodo de restricción (Verde, 1972).

La mayoría de los centros de engorde en Lima aprovechan el crecimiento compensatorio del ganado para incrementar el peso final de los animales (Baca, 1968). La compra del ganado representa mucha variedad y no todos coinciden en los precios por determinado tipo sino por la experiencia al ver los animales. En consecuencia, el engorde de ganado proveniente de la sierra y la selva del país adquieren particular importancia para satisfacer la demanda interna del consumo de carne roja (Reyes *et al.*, 1997). Sin embargo, este período debe considerar diferentes procesos que pueden conllevar a las enfermedades en los animales. Los procesos de parasitismo condicionen a un sub óptimo crecimiento compensatorio.

D. Rentabilidad

La rentabilidad de un centro de engorde puede estar dada por el tamaño del hato. La economía de escala podría favorecer al centro de engorde para mejores precios en el mercado de insumos para alimento, productos de uso veterinario y otros. La producción de carne siempre genera costos en función al aspecto nutricional. Por lo tanto, una mayor rentabilidad se obtiene si se actúa con total coherencia al aplicar los métodos escogidos en el manejo de los animales. Este análisis debe ser coherente con el precio actualizado de carne en el mercado. La demanda se debe conocer para determinar un punto de equilibrio y no ocasionar pérdidas (Hidalgo *et al.*, 1996).

E. Clasificación taxonómica de *Fasciola hepática*

Reino	: Animal
Subreino	: Metazoa
Phylum	: Plathelminto
Clase	: Trematoda
Orden	: Digenea
Familia	: Fasciolidae
Género	: Fasciola
Especie	: <i>Fasciola hepática</i>

El sistema de clasificación presentado anteriormente por Linnaeus en 1758 agrupa a *F. hepática* dentro del grupo de parásitos trematodos, gusanos chupadores que viven exclusivamente de modo parasitario. A diferencia de los trematodos del Orden Monogenea, los parásitos Digenea se distinguen ampliamente por su conformación anatómica, desarrollo evolutivo y modo de vida (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999). *F. hepática* ha sido nombrada de varias formas en diferentes partes del mundo, de acuerdo al país, localidad así como la apariencia del parásito. Por ejemplo, *F. hepática* es conocida como Alicuya, Saguaype, Gusano de hígado o Conchuelo de hígado

picado Manrique y Cuadros, 2002). No obstante, la enfermedad es conocida internacionalmente como "Gusano del hígado", "Fasciolosis" ó "Duela del hígado" (OMS/OPS, 1992).

F. Etiología

La Fasciolosis es una enfermedad parasitaria ocasionada por el establecimiento *F. hepatica* a nivel del parénquima hepático y conductos biliares del ganado susceptible e incluso del hombre, debido a su carácter zoonótico (Acha y Szyfres, 2003), ocasionando cuadros clínicos digestivos (Quiroz, 2000). El ganado bovino, una de las especies animales más susceptibles la Fasciolosis, es ocasionada por cuatro especies de trematodos: *F. gigantica*, *F. hepatica*, *Fascioloides magna* y *Dicrocoelium dentriticum* (Jensen y Mackey, 1973). *F. hepatica* el trematodo más común y de mayor importancia a nivel mundial (Radostits *et al.*, 2002).

G. Ciclo Biológico

F. hepatica presenta un ciclo de vida indirecto o heteroxeno (Rojas, 1993) ya que requiere de dos hospedadores para su desarrollo. Los rumiantes herbívoros, porcinos y el hombre actúan como hospedadores definitivos de *F. hepatica*. Dentro de ellos se lleva a cabo la reproducción sexual. Por otro lado, los caracoles del género *Lymnaea* spp. actúan como hospedadores intermediarios y en ellos ocurre la reproducción asexual del parásito (Rojas, 1990).

La fase adulta de *F. hepatica* se localizará en los conductos biliares de su hospedador definitivo. Posteriormente, éste comenzará a poner huevos de tipo no embrionados que pasarán al intestino y serán eliminados en las heces. El embrión se desarrolla dentro del huevo 10 a 15 días, el cual se denominará miracidio. El miracidio es una larva ciliada de gran movilidad que en un término de ocho horas deberá encontrar a un caracol *Lymnaea* para desarrollarse (Morales y Pino, 2004). El miracidio perderá los cilios y se convertirá en el estadio de esporocisto una vez establecido en el caracol. El esporocisto producirá luego de varios ciclos de reproducción asexual una o dos generaciones de redías, estructuras a manera de sacos alargados que migrarán al hepatopáncreas del caracol *Lymnaea*. Las cercarías se formarán bajo condiciones favorables de temperatura, las cuales son estadios parasitarios con una cola móvil que abandonarán al caracol. Estos nadarán una vez libres en el medio acuático hasta adherirse a las hojas de plantas acuáticas para posteriormente perder la cola y enquistarse, dando lugar a la fase de metacercaria (Cordero del Campillo *et al.*, 1999). El ciclo de vida de la *Fasciola hepática* se observa en la Figura 2 (Centers for Disease Control and Prevention 2019).

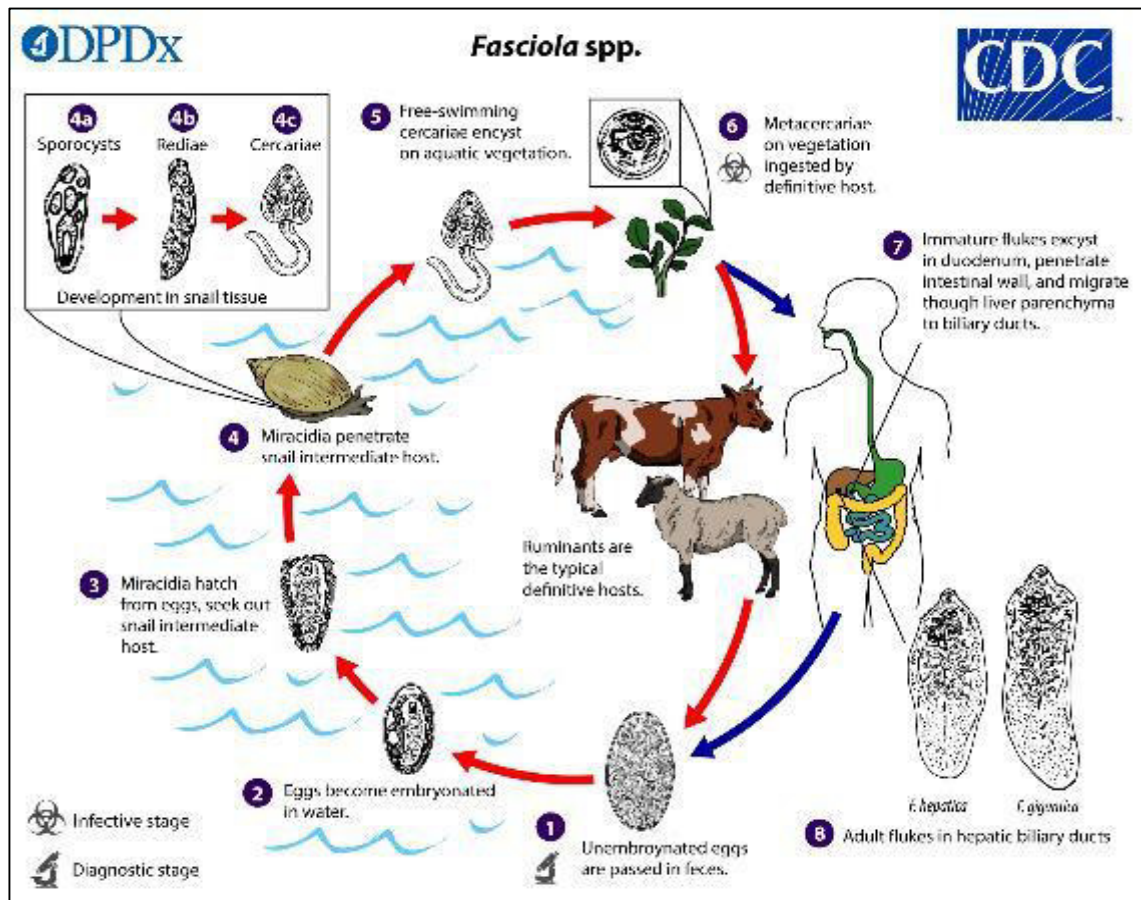


Figura 9. Ciclo biológico de *Fasciola hepática* (CDC 2019)

Los rumiantes y animales herbívoros se infectan al ingerir pasturas ó beber agua contaminada con metacercarias. Las metacercarias pierden su estructura quística Una vez dentro del tracto intestinal. Estos liberan las fasciolas juveniles que atraviesan la pared intestinal y llegan a la cavidad abdominal, permaneciendo allí por 10 a 15 días hasta llegar al hígado. Posteriormente, las fasciolas perforan la cápsula de Glisson y penetran el parénquima hepático. Las larvas permanecerán aproximadamente 4 a 6 semanas en el parénquima hepático hasta migrar a los canalículos biliares. Finalmente, el estadio adulto es alcanzado luego de 4 semanas y comenzarán a poner huevos (Carrada y Escamilla, 2005; Morales y Pino, 2004).

H. Características morfológicas de *F. hepática*

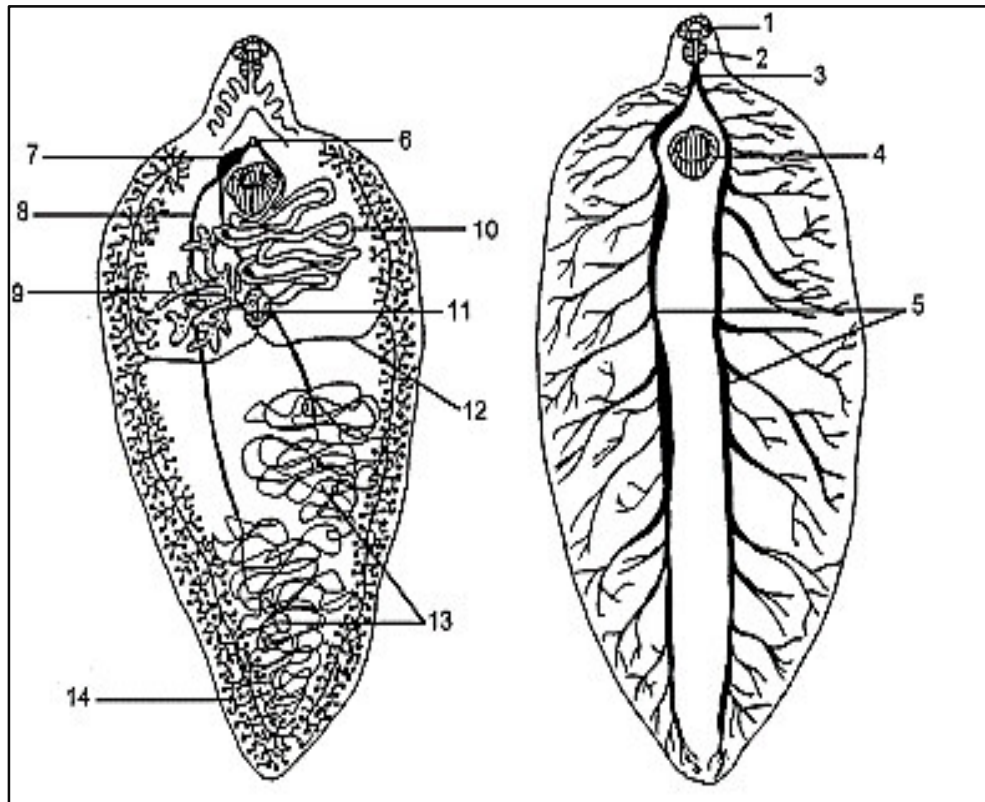
1. Fase adulta

F. hepatica se caracteriza por presentar un cuerpo de apariencia foliácea y aplanado dorso ventralmente en su fase adulta. Entre 20 a 30 mm de longitud y 6 a 13 mm de ancho es la medida

del parásito (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999). Además, *F. hepatica* presenta una coloración que varía de blanquecino hasta un color parduzco debido a sus hábitos hematófagos (Giraldo, 2009). La evaluación ultra estructural del parásito a nivel superior muestra una proyección denominada cono cefálico y mide 3 a 4 mm de longitud. La fasciola forma una estructura a manera de hombros a nivel de la base del cono superior. Esta zona del cuerpo del parásito comenzará a estrecharse hacia posterior para terminar en un extremo redondeado. *F. hepatica* presenta dos estructuras ventosas próximas a nivel de la cara ventral. La ventosa oral mide 1.0 mm de diámetro y una ventosa ventral de mayor tamaño. El cirro del aparato genital masculino, que incluye además a la próstata y vesícula seminal, se encuentra ubicado entre ambas ventosas. (Carrada y Escamilla, 2005; Cordero Del Campillo *et al.*, 1999).

El aparato digestivo de *F. hepatica* comienza a partir de la ventosa oral para comunicarse con la boca y faringe. Posteriormente, la ventosa continua con el esófago que se comunica en dos ciegos ramificados (Carrada y Escamilla, 2005). Dichos sacos terminan en proyecciones a manera de divertículos laterales y no presenta ano (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999). Por otro lado, el tegumento es el órgano encargado de la integridad del parásito, así como de los procesos de absorción, nutrición y metabolismo. Este órgano se encuentra revestido por una cutícula gruesa de 10 a 17 μm . Adicionalmente, el tegumento está cubierta por espinas triangulares de 30 a 37 μm con dirección hacia atrás. Debajo de la cutícula se encuentra la capa muscular que brinda movimiento al parásito. *F. hepatica* presenta un sistema excretor conformado por ramificaciones longitudinales y provistas de células flamígeras. Las ramificaciones se comunicarán finalmente en una vesícula excretora para la eliminación de residuos (Carrada y Escamilla, 2005).

F. hepatica es hermafrodita ya que pertenece a los parásitos trematodos, (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999). EL aparato reproductor masculino se ubica en la parte medial del cuerpo. Este aparato está formado por dos testículos ramificados que terminan en el saco del cirro. Por otro lado, el aparato genital femenino está formado por un ovario ramificado ubicado al lado derecho del parásito adulto y delante ambos testículos (Carrada y Escamilla, 2005). Las glándulas vitelógenas se forman a partir de finos folículos en los márgenes laterales del trematodo. Estas glándulas drenan hacia la glándula de Mehlis para comunicarse con el ootipo (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999). Los órganos anteriormente mencionados y otros más se observan en la Figura 3 (Rojas 1999).



Estructuras Internas de *Fasciola hepatica*

- | | |
|--------------------|-------------------------|
| 1. Ventosa Oral | 8. Conductos Deferentes |
| 2. Faringe | 9. Ovario |
| 3. Esófago | 10. Útero |
| 4. Ventosa Ventral | 11. Ootipe |
| 5. Ciegos | 12. Conducto Vitelino |
| 6. Poro Genital | 13. Testículos |
| 7. Cirrus | 14. Glándula Vitelina |

Figura 10. Estructuras internas de *F. hepatica* adulta (Rojas 1999)

2. Fase juvenil

Los estadios juveniles de *F. hepatica* se localizan a nivel del parénquima hepático del hospedador definitivo. Este estadio presenta una estructura lanceolada y mide de 1 a 2 mm. Los órganos reproductivos aún no están desarrollados durante la fase juvenil (Quiroz, 2000). (Figura 4a y 4b) (Rojas 1999).

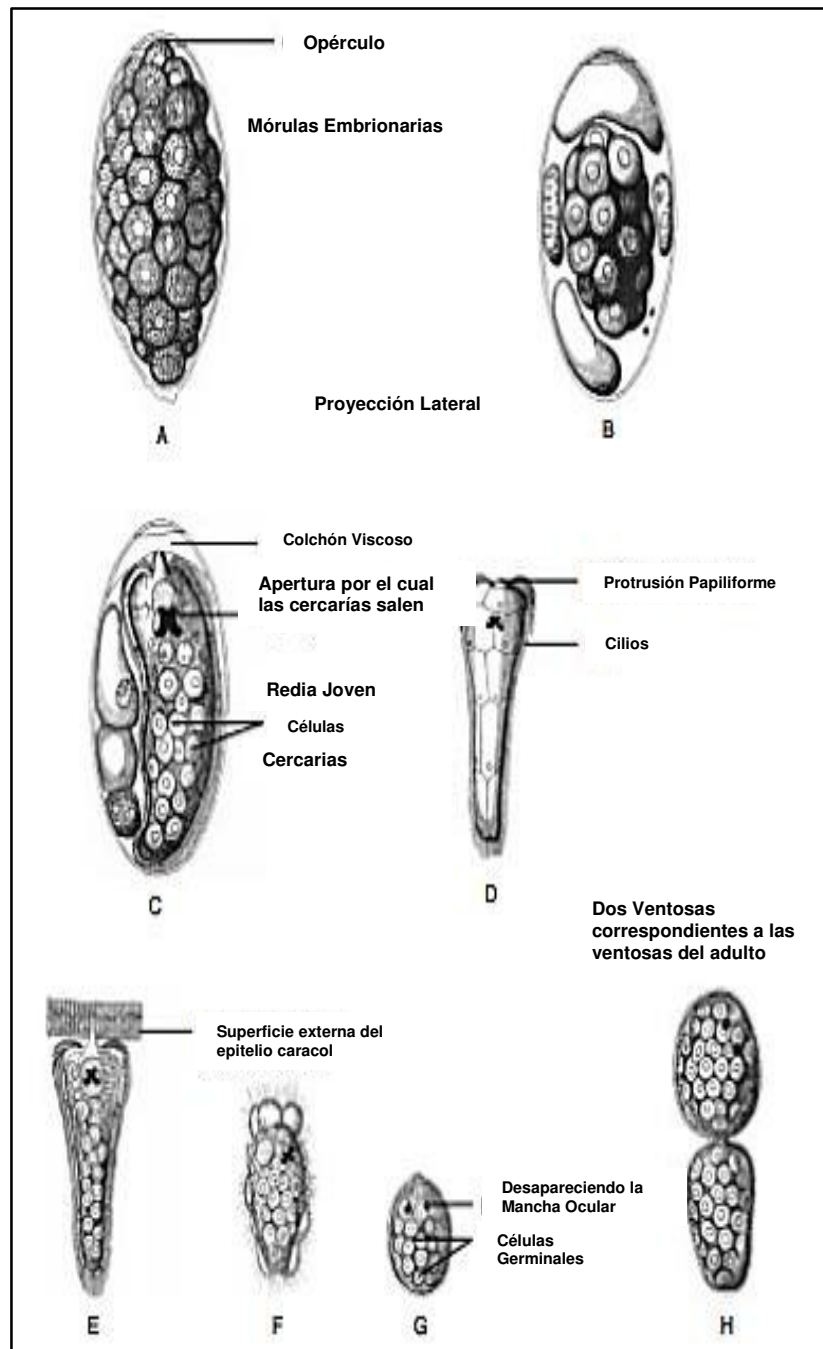


Figura 11. Huevo operculado(A), mórula (B), presencia de miracidio en el interior del huevo (C), Miracidio de vida libre (D), pasos de penetración del miracidio al caracol y desarrollo de esporocisto (E-H) (Rojas 1999)

3. Miracidio

El miracidio es la primera fase larvaria inmediatamente al salir del huevo. Este organismo no se alimenta y presenta una estructura similar a la fase adulta (Romero, 2007). El miracidio presenta una papila cónica con enzimas proteolíticas en su superficie proximal. La superficie se encuentra recubierta por cilios con gran movilidad de $128 \times 25 \mu\text{m}$ (Rojas, 1990) (Figura 4c y 4d).

4. Esporocisto

El esporocisto es el primer estadio larvario que se desarrolla a nivel del hospedador intermediario de *F. hepatica*, los caracoles. Este presenta una estructura a manera de saco y una longitud aproximada de 1 mm, dentro del cual se están formando las estructuras denominadas Redias (Soulsby, 1987) (Figura 4e).

5. Redia

Las redias son un conjunto de masas germinativas. Estas estructuras formarán la pared del futuro esporocisto. Este estadio presenta una longitud promedio de 1 a 3 mm (Borchet, 1981). Las redias rompen el esporocisto y migran a otros tejidos como el hepatopáncreas, riñones, etc. Posteriormente, estos se desarrollan y a su vez en su interior se realiza una segunda reproducción asexual llegando a formar 15 a 20 cercarias por cada redia, pudiendo alcanzar de 2 a 3 mm de longitud (Rojas, 1990). Una nueva generación de redias se desarrolla desde el esporocisto si la primera generación de redias degenera (Manrique y Cuadros, 2002) (Figura 5).

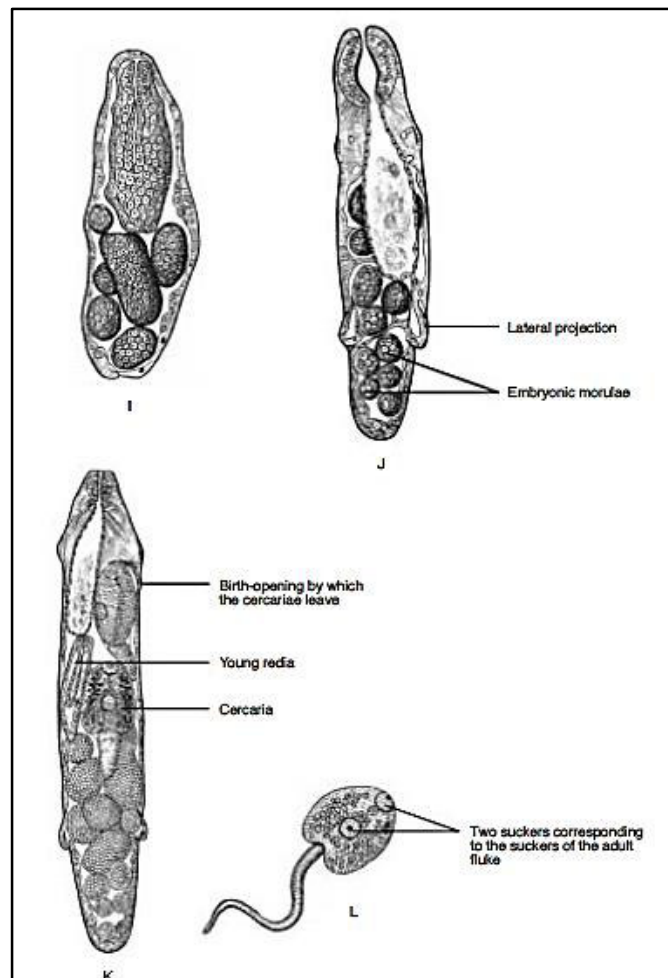


Figura 12. Desarrollo del estadio de redia (I-K), Desarrollo de cercaria (L) (Rojas 1999)

6. Cercaria

Las cercarias son el estadio larvario de vida libre al ser liberados del caracol y miden entre 270 a 340 por 270 μm . Estas presentan además una cola de 700 μm de largo que le sirve como órgano de motilidad (Soulsby, 1987) (Figura 5).

7. Metacercaria

Las metacercarias son estructuras redondeadas formadas con una cubierta de alta resistencia al medio ambiente. Un componente adherente y mucilaginoso se secreta sobre la superficie de la metacercaria que le permite adherirse a la superficie de las plantas acuáticas. Este estadio mide aproximadamente 250 a 300 por 200 a 500 μm y es la forma infectiva para el hospedador definitivo (Urquhart *et al.*, 2001).

I. Epidemiología de la Fasciolosis

La fasciolosis es una enfermedad de gran importancia en medicina veterinaria debido al cuadro clínico que ocasiona en los animales afectados. La fasciolosis ocurre principalmente en la población rural del Perú hasta una altitud de 4500 msnm dedicada a la agricultura y ganadería (Espinoza *et al.*, 2010). Además, la expresión zoonótica hace que tenga un gran impacto en la Salud Pública debido a infecciones accidentales en el ser humano (Acha y Szyfres, 2003). *F. hepatica* es un trematodo eurixeno, es decir que presenta un amplio rango de mamíferos hospedadores definitivos. Además, este parásito presenta un ciclo de vida heteroxeno, por ser altamente dependiente de las condiciones medioambientales para su desarrollo (Urquhart *et al.*, 2001).

1. Factores medio ambientales asociados a la epidemiología de la Fasciolosis

Los rangos ideales de temperatura ambiental oscilan entre 15 a 25 °C con una temperatura óptima de 22°C. Por otro lado, el desarrollo de *F. hepatica* dentro de los caracoles se realiza en temperaturas promedio de día/noche de 10°C, con un valor ideal de 15°C. En contraste, el desarrollo del parásito queda inhibida a menos de 5°C ó más de 30°C. La temperatura junto con la humedad tiene un rol importante sobre la supervivencia de *F. hepatica* y su tasa reproductiva dentro del hospedador intermediario. Además, la temperatura es necesaria para el desarrollo y la eclosión de los huevos, la emergencia de cercarias en el medio ambiente y la reproducción de redias en caracoles (Leguía, 1991a).

La humedad es otro factor medioambiental de importancia para el desarrollo de *F. hepatica*. Condiciones óptimas de humedad se producen cuando las precipitaciones superan a la

transpiración y se alcanzan los niveles de saturación. La humedad es de gran importancia principalmente para que los miracidios puedan encontrar a los caracoles. Además, la humedad influye en el proceso de dispersión de cercarias fuera de los caracoles. Los estudios han indicado que las condiciones óptimas para la eclosión de huevos se dan durante los meses de primavera y verano (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999).

2. Factores de riesgo asociados a la epidemiología de la fasciolosis

La resistencia adquirida hacia la infección por parte del ganado es uno de los factores de mayor importancia en la epidemiología de la fasciolosis. Los estudios epidemiológicos han demostrado mayores frecuencias de infección en el ganado bovino de dos años de edad ó mayores. Esto se debería a la mayor duración de exposición. Por otro lado, el sexo no parece ser un factor de riesgo asociado a fasciolosis en el ganado. Sin embargo, los estudios han reportado mayor incidencia en animales hembra que en machos, posiblemente debido a que el ganado macho es sacrificado mucho antes (Yildirim *et al.*, 2007).

Los estudios epidemiológicos han demostrado evidencia de fasciolosis en el ganado luego de períodos prolongados de sequía. Esto se debería a la aglomeración de animales en torno a puntos de conservación de agua que constituye a su vez una fuente ambiental para el desarrollo de hospedadores intermediarios (Urquhart *et al.*, 2001).

3. Impacto Económico de la Fasciolosis

La carga económica de la fasciolosis en la productividad animal en el Perú resulta muy difícil de estimar por la escasa información que existe al respecto a nivel regional. La información brindada por el SENASA, en base al número de hígados decomisados, indica una frecuencia de decomisos de 24.18% durante el año 2005 (Espinoza *et al.*, 2010). Una primera estimación del impacto económico, realizada en 1973 por el Ministerio de Agricultura, indicó pérdidas de 171 millones de dólares. Por otro lado, las pérdidas fueron de 11 millones en 1991 (Leguía, 1991b).

Las pérdidas económicas debido a la fasciolosis fueron de 12 millones de dólares en Cajamarca. Adicionalmente, la fasciolosis redujo de la productividad lechera entre 8 a 20%, así como una disminución en el peso y la conversión alimenticia del 8% y 11% respectivamente (INEI, 1998). El impacto económico nacional de la fasciolosis en el ganado bovino es posible estimar tomando como referencia a los datos obtenidos en Cajamarca. El impacto negativo sería de 6.3% en la producción ganadera bovina nacional, sin considerar otras especies domésticas

susceptibles a fasciolosis. Además, el problema relacionado a la Salud Pública se debe considerar en nuestro país (Espinoza *et al.*, 2010).

4. Tasas de presentación de la Fasciolosis

Los resultados de un estudio realizado en bovinos indicaron tasas de infección de 3.74% en Colombia. Además, la disminución en la producción lechera promedio también se comprobó en dicho estudio (Recalde-Reyes *et al.*, 2014).

Zonas con alta endemia a fasciolosis en humanos y animales existen en el Perú. Por ejemplo, una alta endemia a fasciolosis existe en Cajamarca principalmente debido al empleo continuo y descuidado de fármacos fasciolicidas. Muchos de estos fármacos están prohibidos aún para su uso en ganado desarrollando resistencia a los antiparasitarios (Ortiz, 2011).

Un estudio realizado por Chávez *et al.* (2012) demuestra que en muchas zonas altoandinas dedicadas a la ganadería se vienen aplicando diferentes drogas comerciales para el tratamiento de la fasciolosis. Sin embargo, el uso de estos fármacos es de una forma empírica y sin un plan estratégico, lo que puede conllevar a la resistencia a drogas trematocidas. Más del 30% de bovinos evaluados resultaron positivos al análisis de la presencia de huevos tipo fasciola en las heces estudio realizado en Jauja. Un estudio se realizó en Ayacucho para reportar las tasas de fasciolosis bovina y ovina durante dos épocas del año (lluvia y seca). Los resultados demostraron prevalencias similares de infección en ambas épocas (47.6% y 52.1% respectivamente). Sin embargo, las tasas de infección incrementaron a medida que aumentó la altitud sobre el nivel del mar (Ticona *et al.*, 2010). Finalmente, las prevalencias más altas de fasciolosis han sido reportadas en la zona sierra del país, en los valles interandinos de Cajamarca, Junín, Cuzco y Arequipa, así como en el altiplano (Espinoza *et al.*, 2010). La fasciolosis se encuentra ampliamente distribuida en 21 de las 24 regiones del Perú. en base a los reportes de inspección de vísceras en canales realizados por los organismos de Salud (Chávez *et al.*, 2012) (Cuadro 1).

Cuadro 2. Distribución de frecuencia de fasciolosis en bovinos del Perú

Región	Número de animales beneficiados	Número de hígados decomisados	Tasa regional (%)*	Tasa nacional (%)**
Lima	230'061	31'196	13.6	19.7
Ancash	37'222	20'213	54.3	12.8
La Libertad	30'026	13'786	45.9	8.7
Cajamarca	19'103	12'889	67.5	8.2
Junín	29'798	12'243	41.1	7.7
Arequipa	57'681	11'915	20.7	7.5
Cuzco	28'792	8'462	29.4	5.3
Ayacucho	19'856	7'903	39.8	5.0
Huánuco	12'572	7'605	60.5	4.8
Lambayeque	43'690	7'117	16.3	4.5
Apurímac	5'933	4'755	80.1	3.0
Amazonas	9'384	4'261	45.4	2.7
Ica	16'941	3'926	23.2	2.5
Moquegua	9'511	3'609	37.9	2.3
Puno	44'343	2'812	6.3	1.8
Piura	38'907	1'970	5.1	1.2
Tumbes	2'653	1'632	61.5	1.0
Tacna	8'986	828	9.2	0.5
Huancavelica	1'497	564	37.7	0.4
Pasco	1'518	232	15.3	0.1
San Martín	5'089	121	2.4	0.07
TOTAL	653'563	158'039	24.18	100.0

* Hígados decomisados/animales beneficiados; ** hígados decomisados por región/hígados decomisados en total

J. Patogenia de la Fasciolosis

Los primeros estudios relacionados a la patogénesis de la fasciolosis se remontan a los años 60 y 70 (Sinclair, 1962; Ross *et al.*, 1967; Rushton y Murray, 1977). Las especies susceptibles (bovinos, ovinos, caprinos, cerdos y otras especies) presentan un cuadro de patogenicidad similar dividido en dos fases dependiendo de la localización del parásito.

1. Fase pre-hepática

La fase pre-hepática ocurre tan pronto como a las 72 horas post-infección por metacercarias. Los estadios juveniles penetran la cavidad abdominal y llegan a la cavidad abdominal en esta fase. Pocas células se destruyen originando ausencia de signos clínicos durante este proceso (Kendall y Parfill, 1962). Sin embargo, esto podría cambiar a sintomatología clínica dependiendo del número de parásitos que infecten al animal. Adicionalmente, la migración de estadios juveniles hacia órganos distintos del hígado como el pulmón se ha descrito. Esta migración desarrollará cuadros neumónicos y pleuritis fibrinosa (Boray, 1969).

2. Fase hepática

La fase de infección hepática ocurre a las 90 horas post-infección. Los parásitos llegan al hígado en esta fase alcanzando inicialmente los lóbulos hepáticos más próximos al intestino delgado. Los lóbulos menos afectados desarrollarán un crecimiento compensatorio resultante (Sinclair, 1967). Dos períodos se pueden distinguir dentro de la fase hepática de la patogenia: El periodo de infección parenquimatoso (infección con fasciolas juveniles a través del parénquima hepático) y el período de infección biliar (las fasciolas adultas se localizarán en los conductos biliares y vesícula biliar). Un mismo órgano puede presentar lesiones correspondientes a diferentes fases de infección. Lesiones crónicas y lesiones agudas pueden desarrollarse porque una misma fasciola puede pasar varias veces por la misma zona del hígado (Behm y Sangster, 1999).

Los principales mecanismos de lesión y daño a nivel del hígado se deben a la acción mecánica de las espinas presentes en la cutícula del parásito. Además, la acción prensil de la ventosa oral también daña el órgano. La evaluación de hígados de ovejas infectadas con estadios juveniles de fasciolas demuestra la descamación y ulceración de lesiones adyacentes. La presencia de espinas dentro del parénquima hepático es posible observar en algunos casos (Sinclair, 1967). Por otro lado, el daño hepático producido por los productos de excreción resulta tóxicos para el hospedador. Un estudio ha demostrado la presencia de proteasas que favorecen la digestión del parénquima hepático y permiten al parásito poder migrar por el tejido (Chauvin y Boulard, 1996).

Ademas, estas enzimas disminuyen la actividad metabólica de las células al reducir el nivel de enzimas microsomales (Lenton *et al.*, 1996). Las principales alteraciones morfológicas ocurren durante la fase de migración parenquimal en los bovinos afectados con fasciolosis. Cuadros de trombosis y necrosis del colágeno con una reacción celular se presentan por la secreción de enzimas digestivas y de productos de excreción de las fasciolas (Rahko, 1969).

La gravedad del cuadro clínico y lesiones asociados a *F. hepatica* es dependiente de la dosis infectiva inicial de metacercarias (Rahko, 1969). Las infecciones a dosis infectivas altas en animales jóvenes se asocian a un proceso agudo con muerte repentina de los animales a los 7 ú 8 días post-infección. Por otro lado, las infecciones con dosis bajas se asocian al desarrollo de procesos de tipo crónico. (Behm y Sangster, 1999). Sin embargo, estudios experimentales en ovinos y caprinos infectados con *F. hepatica* han demostrado que infecciones con baja carga pero repetitivas conllevan a lesiones hepáticas más severas. Estas conclusiones sugieren que la respuesta inflamatoria local contribuye al daño hepático durante la migración de los parásitos (Pérez *et al.*, 1999; Martinez-Moreno *et al.*, 1999).

3. Fasciolosis aguda y Fasciolosis crónica

La fasciolosis aguda y crónica son ocasionada por *F. hepatica* en diferentes etapas en el hígado. Generalmente, la fasciolosis aguda ocurre a 5 ó 6 semanas luego de la ingestión de una gran cantidad de metacercarias. La invasión súbita del hígado se da por una gran masa de fasciolas juveniles. La amplia destrucción del parénquima hepático y la consecuente aparición de insuficiencia hepática y renal pueden ocurrir debido a la fasciolosis. Por otro lado, la fasciolosis crónica se debe al desarrollo lento de la patogenia debido a la infección por fasciolas adultas a nivel de los conductos biliares. Esta etapa crónica desarrolla un cuadro de colangitis, obstrucción, destrucción del tejido hepático, fibrosis y aparición de anemia (Jubb *et al.*, 1993). Este desarrollo lento pero progresivo de la enfermedad limita el ritmo de desarrollo y la conversión alimenticia de los bovinos. Los animales se alimentan menos y ocasionan una merma en la eficiencia de la utilización de energía metabolizable. Además, un descenso en la deposición de calcio y proteína se presentara en la carne.

K. Alteraciones macroscópicas

Los animales infectados con fasciolas adultas pueden presentar engrosamiento fibroso de la pared de los conductos biliares y fibrosis peri-portal. El hígado tendrá una apariencia de pseudolóbulos (Meeusen *et al.*, 1995). Los conductos biliares dilatados y con las paredes engrosadas se observan debido a la alta carga parasitaria. El engrosamiento se extiende hacia la cara visceral del hígado. Posteriormente, esto resulta en la expansión y pérdida del parénquima

que lo recubre (Kelly, 1993). La presencia de material mineralizado en el lumen de los ductos biliares y de parásitos adultos en los ductos biliares se presenta en animales infectados (Alpízar *et al.*, 2013).

La infección con la fase adulta de *F. hepática* se da principalmente a partir de las 8 a 12 semanas post-infección. Los conductos biliares dilatados y con la pared engrosada por la carga parasitaria es posible observar en ese momento (Rushton y Murray, 1977). Los conductos engrosados son fácilmente reconocibles en la cara visceral del hígado. Las infecciones crónicas presentan fibrosis peri-portal y engrosamiento mayor de los conductos biliares (Meeussen *et al.*, 1995). Además, la mayor proliferación del tejido conectivo fibroso hacen que la pared del conducto tenga una apariencia engrosada y blanquecina (Kelly, 1993).

L. Alteraciones microscópicas

Las lesiones microscópicas pueden ocurrir durante la fase de migración de fasciolas inmaduras a nivel del parénquima hepático. Estas alteraciones son muy marcadas en casos de infección crónica. Las migraciones de fasciolas juveniles provoca cuadros hemorrágicos subcapsulares (Dow *et al.*, 1968). Además, la presencia de detrito celular e infiltrado de eosinófilos y macrófagos en la zona de lesión se observan en animales infectados. Por otro lado, las fasciolas atraviesan la pared de los vasos sanguíneos produciendo cuadros de flebitis y trombosis durante la migración hepática. (Rushton y Murray, 1977). Un infiltrado inflamatorio puede ocasionar un cuadro de edema y estenosis e incluso colapso de los vasos a nivel de los espacios peri-portales, (Dow *et al.*, 1968; Rushton y Murray, 1977).

Una lesión característica de las infecciones primarias por fasciolas juveniles es el desarrollo de microabscesos hepáticos. Estas lesiones corresponden a un acúmulo de neutrófilos rodeando a tejido hepático necrótico en fase de coagulación y una respuesta celular (Rahko, 1969; Meeusen *et al.*, 1995) (Figura 6). La reabsorción de la zona central de las lesiones se observa en aquellos trayectos de mayor tiempo, rodeado de células gigantes con núcleo hipercromático y con citoplasma lleno de hemosiderina. La periferia de estas lesiones presenta una reacción fibroblástica, con fibras colágenas dispuestas de manera concéntrica. Este tipo de lesiones muestran comúnmente infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (Sinclair, 1967; Dow *et al.*, 1968). La migración de fasciolas inmaduras en la cavidad abdominal se puede ocasionar una peritonitis. Además, cuadros inflamatorios en el peritoneo parietal y visceral, particularmente en el hígado, bazo y omento se pueden observar (Brown *et al.*, 2007).

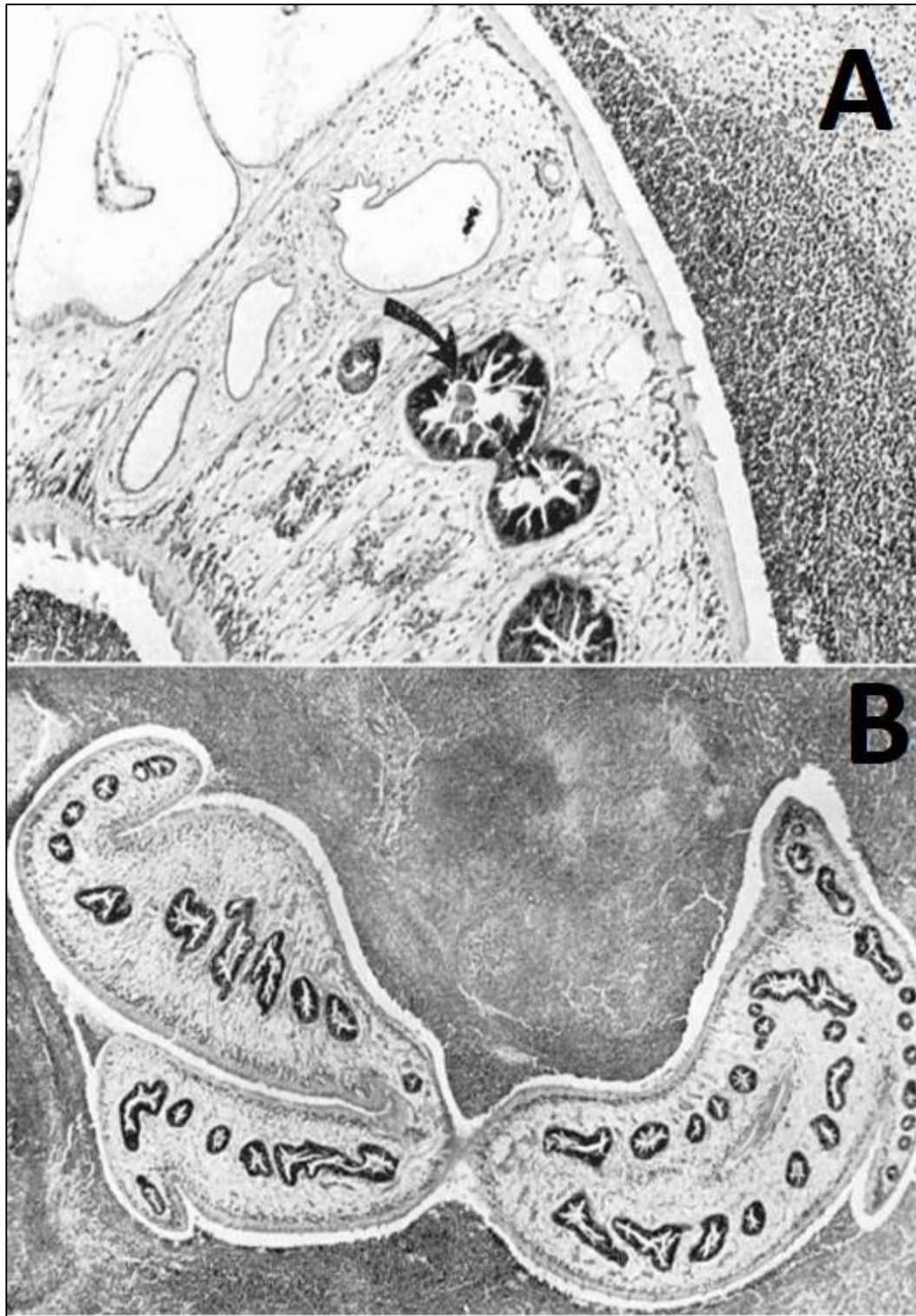


Figura 13. Fasciolas inmaduras migrantes que ocasionan necrosis y una fuerte reacción celular (predominantemente eosinófilos) en el parénquima hepático (A), Sección transversal de una fasciola inmadura migrante rodeada de parénquima hepático desintegrado (B). (Meeusen *et al.*, 1995)

El hallazgo microscópico más frecuente es la hiperplasia epitelial a nivel de los conductos biliares (Rushton y Murray, 1977) (Figura 7). Las zonas con presencia activa de parásitos adultos muestran necrosis epitelial. Esta necrosis puede ser profunda hacia la submucosa (Sinclair, 1967). La proliferación de conductos biliares e infiltrado de leucocitos y pérdida de la arquitectura hepática se puede observar en casos de fibrosis peri-portal (Meeusen *et al.*, 1995). El engrosamiento fibroso de la pared ocurre en conductos biliares de menor tamaño. Sin embargo, la hiperplasia de células mucosas no se observa. Los huevos puestos por fasciolas adultas pueden ser vistos en los conductos biliares en la semana 12 post-infección. No obstante, los huevos se pueden ubicar en todos los conductos a la semana 20. Algunos conductos biliares pueden romperse y liberar los huevos al parénquima hepático. Esta lesión ocasionaría una reacción inflamatoria con infiltrado de eosinófilos, macrófagos y células gigantes (Rushton y Murray, 1977).

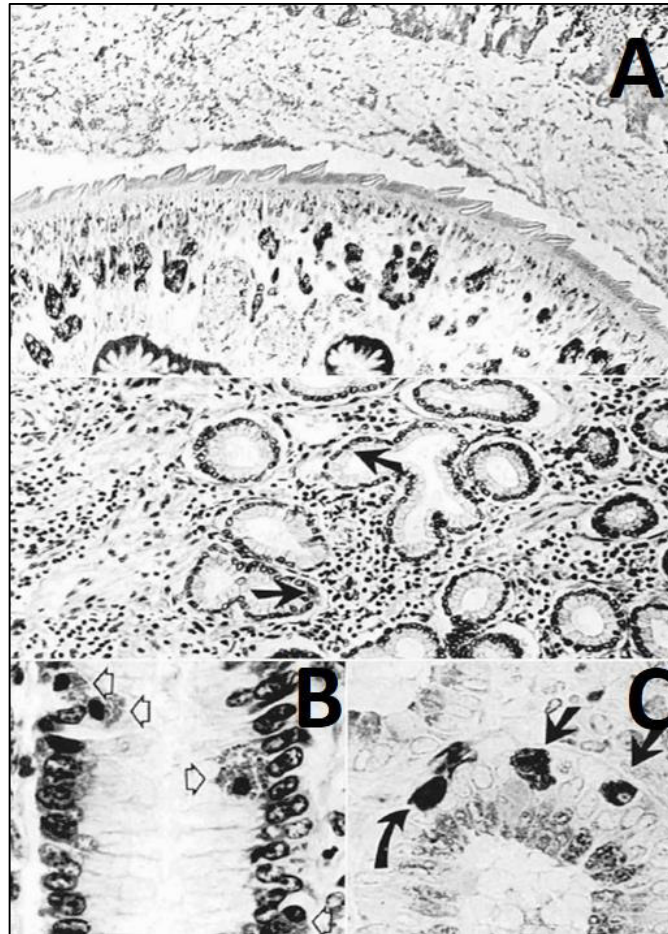


Figura 14. Conducto biliar principal conteniendo fasciolas adultas con su cutícula espinosa que ocasionan daño a la capa superficial de los conductos(A), Conducto biliar principal conteniendo células con glóbulos citoplásmicos (flechas) entre ellas (B) Células mastocíticas (flechas) alrededor de capilares y células con glóbulo citoplásmicos (C) (Rushton y Murray, 1977)

Otras alteraciones microscópicas observadas ocurren en los ganglios linfáticos hepáticos. El aumento del tamaño de los ganglios se debe a la hiperplasia de los folículos linfoides y del cordón medular. Focos hemorrágicos a nivel de la médula, donde se pueden apreciar macrófagos conteniendo en su interior hemosiderina, se presentan en infecciones con fasciola. (Pérez *et al.*, 1999).

M. Signos clínicos

La gravedad de los signos clínicos asociados a la fasciolosis depende de la gravedad de la infección así como el estado nutricional de los animales entre otros factores. Por ejemplo, la fasciolosis aguda se asocia a la muerte súbita de los animales afectados, especialmente en ovinos y cabras. Esto se debe al cuadro inflamatorio y hemorrágico grave que ocurre durante la fase de migración temprana de fasciolas por el parénquima hepático (Dalton, 1999). Por otro lado, la fasciolosis subaguda se asocia a cuadros hemorrágicos y anemia. Sin embargo, la enfermedad no es tan fulminante como en la infección aguda.

La anemia ha sido reportada por varios investigadores como una consecuencia de la pérdida de glóbulos rojos o una síntesis reducida de hemoglobina ocasionada por el parásito. No obstante, la anemia se debe la pérdida de glóbulos rojos hacia el intestino de los animales afectados debido a la actividad hematófaga del parásito. Asimismo, la deficiencia de hierro debido a la pérdida de hemoglobina de los glóbulos rojos que son eliminados en las heces contribuye a agravar la anemia (Leguía, 1988).

Las infecciones de tipo crónicas van generalmente acompañadas por la pérdida de peso, emaciación y el desarrollo de edema y ascitis en los animales. Estudios de campo han demostrado incluso la reducción de hasta 13 kilos de peso de carcasas en vacunos con 3 a 4 meses de infección (Marley *et al.*, 1996). Una baja en la producción lechera de los bovinos afectados es común encontrar en zonas endémicas a fasciolosis. Además, infecciones mixtas se pueden presentar con otras parasitosis como *Ostertagia* sp, complicándose así el cuadro clínico.

N. Diagnóstico de la Fasciolosis

1. Evaluación post-mortem

La evaluación post-mortem mediante examen de necropsia es ideal para casos de fasciolosis aguda. El parénquima hepático se secciona en pequeñas porciones. Posteriormente, estas secciones se depositan en agua tibia y por estrujamiento se podrán obtener diferentes estadios del parásito en el parénquima hepático (Rojas, 2004). Además, el diagnóstico presuntivo es posible en base al conjunto de lesiones y evidencia de fibrosis parasitaria focal. La prueba de

oro es el hallazgo de fasciolas adultas en los conductos biliares. Por otro lado, los hallazgos de necropsia comprenden la hipertrofia y hemorragia hepática en fases subagudas. Sin embargo, en estos casos la carga parasitaria oscila entre 500 a 1500 trematodos de los cuales la mitad son adultos (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999).

2. Evaluación ante-mortem

La evaluación ante-mortem se basa principalmente en el uso de métodos diagnósticos de laboratorio. Los métodos de evaluación coproparasitológica así como los métodos inmunodiagnósticos permiten la detección tanto de antígenos como de anticuerpos dirigidos a *F. hepatica*.

3. Métodos de evaluación coproparasitológica

La evaluación coproparasitológica es una prueba económica que permite la detección de huevos de fasciolas en las heces de animales infectados. Sin embargo, esta prueba presenta moderada a baja sensibilidad debido a que sólo pueden detectarse huevos típicos de fasciolas hacia las 8 a 12 semanas de infección. Además, la tasa de eliminación de huevos en las heces es intermitente y se encuentra en función de la carga parasitaria (Happy y Boray, 1969). Los métodos de sedimentación permiten el diagnóstico cualitativo y cuantitativo de huevos de fasciola. La sensibilidad de este tipo de pruebas incrementa con el número de muestreos realizados por animal. Sin embargo, la presencia de algunos animales falsos negativos es posible (Quiroz, 2000). Otros métodos de sedimentación son el método de Dennis, sedimentación y el método de sedimentación espontánea para la identificación de huevos operculados tipo fasciola en las heces. Por otro lado, los métodos de flotación son también utilizados para el diagnóstico de huevos tipo fasciola mediante el uso de soluciones de alta densidad. Por ejemplo, el sulfato de zinc ó mercurato de potasio es ampliamente utilizado (Quiroz, 2000).

4. Métodos de evaluación inmunodiagnóstica

La prueba de fijación de complemento, aglutinación pasiva, inmunoelctroforesis así como ensayos más sensibles y específicos de inmuno-absorción enzimática (ELISA) son los métodos inmunodiagnóstica. Estas pruebas permiten la detección temprana de *F. hepatica* incluso durante fase de pre-patencia así como la detección de copro-antígenos. Actualmente, los ensayos de tipo ELISA son una de las principales herramientas diagnósticas para el diagnóstico de fasciolosis a gran escala. Esta prueba se pueden detectar animales con fases tempranas de la enfermedad y comenzar con los tratamientos lo más antes posible (Urquhart *et al.*, 2001).

O. Tratamiento contra la Fasciolosis

El tratamiento contra la fasciolosis en ganado es de gran importancia no sólo desde el punto de vista sanitario. Además, el tratamiento garantiza el óptimo rendimiento productivo (Loyacano *et al.*, 2002). La gran mayoría de estos productos son de acción independiente. Por lo tanto, los tratamientos para ambas poblaciones de parásitos deben ser aplicados separadamente ó de forma simultánea cuando se tratan de combatir infecciones mixtas (Taylor, 2000). El tratamiento terapéutico va dirigida contra las fasciolas localizadas en los conductos biliares (estadíos adultos) como en las formas inmaduras que realizan migración parenquimal (Cordero Del Campillo *et al.*, 1999).

Los medicamentos dirigidos al tratamiento de fasciolosis se clasifican en cinco clases: Fenoles halogenados (Nitroxinil), Salicilanilidas (Oxiclozanida y Closantel), Sulfonamidas (Clorsulon), Fenoxialcanos (Dianfenetida) y los Benzimidazoles (Triclabendazol y Albendazol). Algunas de estas moléculas presentan acción contra larvas y adultos, como por ejemplo el Nitroxinil, Clorsulon, Triclabendazol y Rafoxanide. Por otro lado, los Fenoxialcanos únicamente tienen acción larvicida (Vaz de Carvalho, 2012). Algunos de estos fasciolicidas no presentan eficacia contra las fases inmaduras. En consecuencia, estos fármacos no deben utilizarse en fases agudas de la enfermedad (Sumano y Ocampo, 2006). Por otro lado, las drogas adulticidas solo se utilizan en infecciones crónicas (Olaechea, 2004). Fianlmente, los Benzimidazoles Triclabendazol y Albendazol son los productos más utilizados para el control de fasciolosis así como de otros nematodos en el ganado. El Cuadro 2 muestra los diferentes antiparasitarios utilizados, dosis así como su efectividad contra diferentes fases de infección por *F. hepática*.

Cuadro 3. Principales antiparasitarios utilizados contra *F. hepática* y su efectividad durante diferentes estadíos (Sumano y Ocampo, 2006)

Antiparasitario	Dosis (mg/kg) y ruta		Actividad contra <i>F. hepatica</i>		
	Ovinos	Bovinos	1-4 semanas	5-8 semanas	Adulto
Nitroxinil	10 SC	10 SC	-	+/-	+
Dianfetidina	10.5	NA	+	+	+/-
Oxiclonaxida	15	10	-	+/-	+
Brotianida	5.6	NA	-	+/-	+
Rafoxanide	7.5	7.5	-	+/-	+
Closantel	10	5	-	+/-	+
Albendazol	7.5	10	-	-	+
Netobimin	20	20	-	-	+
Triclabendazol	10	12	+	+	+
Clorsulon	NA	2 SC	-	+/-	+

NA: No disponible, SC: Subcutáneo

1. Benzimidazoles

Los benzimidazoles y derivados de ellos con un gran espectro de actividad han sido desarrollados alrededor del mundo desde los años 80 (DelaTour y Parish, 1986). Los benzimidazoles presentan un modo de acción similar. Las diferencias en cuanto a la eficacia contra diferentes especies de helmintos depende de su biodisponibilidad dentro una vez dentro del hospedador (McKellar y Scott, 1990). Por ejemplo, los grupos de benzimidazoles con acción más potente son aquellos que tienen baja tasa de absorción y eliminación (Prichard *et al.*, 1978).

Los Benzimidazoles son administrados en animales generalmente en dosis únicas por vía oral. Además, la incorporación de benzimidazoles en la formulación como parte de los bloques nutricionales para el ganado (Campbell, 1990). Los benzimidazoles de mayor actividad antihelmíntica son los denominados benzimidazoles de tipo carbamato. Esto se debe a la presencia de un grupo nitrilo en el anillo de estos (Sumano y Ocampo, 2006). Los benzimidazoles han demostrado poca efectividad contra los trematodos a pesar de su gran efectividad sobre gran variedad de nematodos. Únicamente drogas como el Triclabendazol, Albendazol y Luxabendazol han demostrado eficacia contra la fasciolosis. (Fairweather y Boray, 1999). Los estudios con estas drogas han demostrado que tienen efectividad contra los parásitos por provocar pérdidas de la función vital, motilidad y alteración reproductiva de los parásitos (Sumano y Ocampo, 2006).

2. Albendazol

El Albendazol (ABZ) es un benzimidazol insoluble en el agua y soluble en alcohol. ABZ inhibe la polimerización de la tubulina y la enzima reductasa de fumarato, provocando una deficiencia en la generación de ATP por los parásitos. Esta droga presenta buena tasa de absorción. Sin embargo, la absorción del Albendazol es menor debido al licor ruminal. Además, ABZ sufre cuatro procesos: sulfoxidación, hidroxilación, acetilación y reducción. Este antiparasitario se recomienda administrar en el ganado bovino antes del empadre o después del primer tercio de gestación. Finalmente, el ABZ es una droga altamente eficaz contra *F. hepatica*, a diferencia de otros benzimidazoles. Sin embargo, la eficacia requiere de más de una dosis (Sumano y Ocampo, 2006).

3. Triclabendazol

Triclabendazol (TBZ) es un benzimidazol halogenado que presenta un grupo tiometil en ausencia de carbamato. Este fármaco posee una estructura química en forma de U que lo distingue de otros benzimidazoles (Bennet y Kohler, 1987). El mecanismo exacto de acción del TBZ y sus dos metabolitos (TBZ sulfóxido y TBZ sulfona) no está del todo claro. Sin embargo, los estudios

experimentales indican que el TBZ sulfóxido actúan contra los procesos secretorios dependientes del microtúbulo en los parásitos (Keisser *et al.*, 2005). Por ejemplo, el TBZ sulfóxido bloquea el transporte secretorio que ocasiona daño severo y desintegración del tegumento (Fairweather & Boray, 1999). Además, el TBZ bloquea la síntesis de proteínas en el tratamiento de la fasciolosis en ganado. Finalmente, la alteración de la heterocromatina en el núcleo indica una alteración de la síntesis del ADN (Sttit *et al.*, 1995).

La eficacia del TBZ contra *F. hepatica* ha sido demostrada en estudios experimentales. Este fármaco depende de la dosis de la droga administrada y de la fase de desarrollo del parásito (Keisser *et al.*, 2005). Generalmente, el TBZ una vez absorbido es metabolizado con la producción de TBZ sulfóxido en el hígado del hospedador definitivo así como en fracciones subcelulares del parásito. Por lo tanto, la eficacia se ve afectada por la fase de desarrollo de las fasciolas (Mottier *et al.*, 2004). Las ovejas dosificadas con TBZ han demostrado una reducción de las lesiones hepáticas ocasionadas por *F. hepatica* (Perez *et al.*, 2002). Por otro lado, el TBZ ha demostrado ser altamente efectivo contra fases adultas e inmaduras en las cabras (Martínez-Moreno *et al.*, 1997). Adicionalmente, la acción preferencial del TBZ es de acuerdo a la fase de infección por *F. hepatica* para el tratamiento adecuado (Sumano y Ocampo, 2006). Fenómenos de resistencia parasitaria en el ganado vacuno lechero se ha reportado en algunos estudios a pesar de la gran eficacia del TBZ (Ortiz *et al.*, 2013).

4. Febendazol

Febendazol (FBZ) es un polvo de tipo cristalino cuya estructura química está conformada por $C_{15}H_{11}N_3O_2S$ y un peso molecular de 299 Da. Este antiparasitario interfiere con la asimilación de la glucosa y actúa contra la tubulina de los parásitos. Esta función evita así su integración en forma de glucógeno por lo que se afecta la formación de energía por los parásitos. Además, FBZ altera la morfología de los huevos y evita la eclosión de las larvas. Este medicamento se metaboliza y se convierte en Oxfendazol (compuesto activo), fenbendazol sulfona, fenbendazol 2-aminosulfona y otros metabolitos menores. Además, este producto se tolera bien en el ganado dosificado. Por otro lado, la administración con productos trematocidas como dibromsalan o tribromsalan no se recomienda ya que podrían incrementar su toxicidad (Sumano y Ocampo, 2006). No obstante, el producto es seguro de ser aplicado con otros compuestos benzimidazoles como el Triclabendazol (Foreyt, 1988).

P. Prevención y control de la fasciolosis

La prevención y control de la fasciolosis en el ganado animal tiene como principales objetivo principal eliminar la fuente de infección en el medio ambiente. Por lo tanto, la acción del personal veterinario, personal encargado del manejo de pasturas así como de los ganaderos se requiere (González, 2001). Las medidas dirigidas al control de los hospedadores intermediarios incluyen:

- Pastoreo rotativo para romper así el ciclo biológico de los trematodos.
- Evitar el pastoreo conjunto de animales jóvenes con animales de mayor edad.
- Implementar la dosificación con antiparasitarios específicos para el ganado susceptible a fasciolosis
- Evitar el pastoreo conjunto con otras especies animales
- Implementación de molusquicidas para el control de hospedadores intermediarios. Dichas sustancias deben ser efectivas, selectivas y estables ante la acción de materia orgánica y rayos solares. Los productos más comunes para el control de hospedadores intermediarios incluyen cianamida cálcica, sulfato de cobre, tritilmorfolina y algunos derivados de plantas como la *Ambrosia marítima* (Leguía, 1991a).

Adicionalmente, el consumo de los animales de aguas posiblemente contaminadas con caracoles *Lymnaea* spp., así como drenar estos terrenos pantanosos es recomendado como prevención. Por otro lado, el sulfato de amonio al 10% puede destruir los huevos en el estiércol. Los animales que recién ingresen a un hato deben ser evaluados mediante exámenes coproparasitológicos. Los animales positivos deberán ser aislados y sometidos a tratamiento con antiparasitarios. Finalmente, estudios iniciales para el control de fasciolosis recomiendan el uso de TBZ a dos dosis conjuntamente con la aplicación de un molusquicida como la niclosamida. Los resultados indicaron que el TBZ no eliminó del todo la infección pero redujo las tasas de infección significativamente. En consecuencia, la aplicación del molusquicida pueden disminuir la presión de infección por *F. hepatica* en el medio ambiente (Claxton *et al.*, 1998).

La implementación de un programa de control nacional es necesario en nuestro país. La finalidad de este programa sería combatir las pérdidas económicas que ocasiona esta enfermedad al campesino rural, así como fortalecer a la ganadería altoandina (Espinoza *et al.*, 2010). El uso masivo pero racional de antihelmínticos con potencial fasciolicida se debe considerar. Por ejemplo, el TBZ debe ser considerado uno de los fármacos de elección. No obstante, la resistencia actual hacia diferentes fasciolicidas (Mamani y Condori, 2009) podría incrementar los casos de fasciolosis y constituirse en una amenaza para la salud pública (Espinoza *et al.*, 2010).

El monitoreo farmacológico de la calidad del TBZ que actualmente circula en el mercado, así como de otros productos es de gran importancia. Un registro riguroso de las drogas dirigidas es necesario para combatir esta zoonosis.

III. MATERIALES Y METODOS

A. Lugar y fecha de estudio

El presente estudio fue realizado entre el 30 de Enero y el 31 de Marzo del 2015 en las instalaciones del centro de engorde villa ubicado en el valle de Lurín, a la altura del kilómetro 43 de la Panamericana Sur. El distrito de Lurín limita al norte con los distritos de Pachacamac, Villa María del Triunfo y Villa El Salvador, al este con el distrito de Pachacamac, al sur con el distrito de Punta Hermosa y al oeste con el Océano Pacífico. Este distrito cuenta con una superficie de 181.12 km². Además, Lurín se encuentra casi al nivel del mar y tiene una temperatura promedio de 18°C. Este distrito presenta geográficamente una topografía plana y sus pobladores realizan principalmente la actividad ganadera y el engorde de ganado vacuno. Lurín se caracteriza por el predominio de ganado menor, servicios de engorde de ganado y beneficio de animales. En consecuencia, este distrito contribuyendo con el 10% de la demanda de carne roja en Lima Metropolitana.

B. Animales

El presente estudio utilizó 90 bovinos criollos machos de 2 a 4 años provenientes del distrito de Cora Cora, provincia de Pariacochas, departamento de Ayacucho, ubicada a 650 kilómetros de la ciudad de Lima. Esta zona se caracteriza por ser considerada endémica a fasciolosis bovina debido a las condiciones geo climáticas que favorecen su persistencia. La provincia de Pariacochas se encuentra a 3178 msnm en la región Quechua. Esta provincia presenta climas templados de día (12-18 °C), fríos de noche (-5 a 5 °C) y épocas lluviosas entre los meses de Diciembre a Marzo. Las tasas de infección de fasciolosis se incrementan en estas fechas. Los animales llegaron a las instalaciones del establo y se mantuvieron durante la fase de engorde.

C. Cálculo de tamaño muestral

El número mínimo de unidades experimentales para el desarrollo del presente estudio fue calculado a partir de la fórmula de diferencia de medias en muestras independientes cuyo cálculo viene dado por la siguiente expresión:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

n = Número mínimo de unidades experimentales para cada grupo experimental

Z_{alfa}= Valor de z para un nivel de significancia de 0.05

Z_{beta} = valor de z para un poder de prueba de 0.8

d = Diferencia mínima a detectar

s² = varianza de la variable cuantitativa

Por lo tanto, el resultado de la ecuación fue de un mínimo de 30 unidades experimentales para cada tratamiento. 90 bovinos se utilizaron ya que se consideró tres tratamientos.

D. Diseño experimental

La metodología del presente estudio correspondió a un diseño de bloques completamente al azar. Por lo tanto, unidades experimentales de 10 bovinos se conformaron para este estudio mediante aleatorización irrestricta.

1. Tratamientos

El diseño experimental del presente estudio estuvo conformado por los siguientes grupos experimentales:

- T1: Animales que no recibieron dosificación alguna de antiparasitarios (tres unidades experimentales)
- T2: Dosificación única con albendazol (ABZ) al 10% a dosis de 20 mg/kg a la semana de arribo al establo (tres unidades experimentales)
- T3: Dosificación única con una combinación de triclabendazol (TBZ) 12%+Febendazol (FBZ) 5% a dosis de 20 mg/kg a la semana de arribo (tres unidades experimentales)

El ABZ se utilizó (Nombre Comercial, Laboratorio) a dosis recomendada de (mg/kg de peso vivo). TBZ+FBZ se utilizó (Nombre Comercial, Laboratorio) a dosis recomendada de (mg/kg de peso vivo).

2. Dosificación de los bovinos y condiciones de crianza

Los bovinos de los tratamientos T2 y T3 fueron dosificados con antiparasitarios de acuerdo a su peso al final de la primera semana de arribo a las instalaciones. Posteriormente, los animales se mantuvieron bajo similares condiciones de crianza estabulada. Los bovinos fueron alimentados dos veces al día por un período de 60 días, de acuerdo a las condiciones del centro de engorde. El aporte de agua fue *ad libitum*.

3. Evaluación de parámetros productivos

a. Peso corporal y ganancia de pesos

La evaluación del peso corporal se realizó al día 0 (llegada al establo), al día 30 y al día 60 respectivamente mediante balanza digital en las instalaciones del centro de engorde. Los valores de ganancia de peso se obtuvieron durante los días 0 a 30, 30 a 60 y 0 a 60 a partir de los pesos corporales. La ganancia de peso/día para los bovinos se estimó a partir de este último.

b. Consumo acumulado de alimento

Los registros en el centro de engorde se obtuvieron de valores de consumo de alimento para las unidades experimentales.

c. Conversión alimenticia

El peso promedio final y el consumo acumulado de alimento se obtuvieron de los valores promedio y desviación estándar de conversión alimenticia para los tratamientos.

4. Sacrificio de animales y evaluación macroscópica de hígados de bovinos

Los bovinos fueron transportados a un camal autorizado al día 60. Posteriormente, los bovinos se sacrificaron mediante el método de perno cautivo. La evaluación de los hígados se llevó a cabo inmediatamente después del beneficio. El hígado recibe una ligadura en el conducto colédoco, cerca de su desembocadura en el duodeno para evitar posibles fugas de fasciolas adultas.

La evaluación macroscópica de los hígados consideró tres características indicativas de posible afección con fasciolosis: Dilatación de conductos biliares, Presencia de abscesos hepáticos y presencia de fasciolas adultas. Toda la información fue escrita en fichas de registro animal (Ticona *et al.*, 2010).

E. Organización de los datos y análisis de la información

Los resultados de los parámetros productivos (pesos corporales, ganancias de peso, consumo acumulado y conversión alimenticia) así como los resultados de evaluación macroscópica de hígados para cada tratamiento fueron organizados como base de datos en una hoja de cálculo de Excel. Posteriormente, los datos se ingresaron al programa de análisis estadístico Stata 12.0 (Stata Corp. College Station, TX). Los parámetros productivos fueron presentados mediante estadísticos descriptivos (promedio y desviación estándar) en cuadros resumen. Los resultados de evaluación macroscópica fueron presentados como frecuencias en cuadros de contingencia. La evaluación comparativa de cada uno de los parámetros productivos entre tratamientos se realizó mediante Análisis de Varianza (ANOVA) y comparaciones múltiples de Duncan (Nivel de significancia de 0.05). Por otro lado, las comparaciones de las frecuencias de lesiones entre tratamientos fueron analizadas mediante análisis de Chi Cuadrado.

IV. RESULTADOS

A. Evaluación de los pesos corporales

Los resultados promedio de peso corporal son presentados en el Cuadro 3. Los pesos fueron estadísticamente similares entre los tratamientos ($p>0.05$) al día 0. Por otro lado, los pesos promedio más altos se encontraron en los toros tratados con ABZ (262.9 kg) y TBZ+FBZ (258.4 kg) al día 30. Estos resultados son estadísticamente similares pero mayores que los animales del control (242.7 kg) ($p<0.05$). Los bovinos tratados con TBZ+FBZ presentaron el mayor peso promedio (313.3 kg), comparado a los bovinos tratados con ABZ (303.1 kg) y los bovinos del control (271.1 kg) ($p<0.05$) al día 60.

Cuadro 4. Resultados promedio y desviación estándar del peso corporal (kg) de los bovinos durante los días 0, 30 y 60 del estudio

Días de evaluación	T1 (Control)		T2 (ABZ)		T3 (TBZ+FBZ)	
	Promedio	D.E	Promedio	D.E	Promedio	D.E
Día 0	218.0 ^a	2.63	219.5 ^a	2.93	215.7 ^a	3.21
Día 30	242.7 ^a	2.91	262.9 ^b	3.20	258.4 ^b	5.24
Día 60	271.1 ^a	3.21	303.1 ^b	2.72	313.3 ^c	1.90

* Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos ($p<0.05$)

B. Ganancia de peso

La evaluación del día 0 a 30 mostró mayores ganancias promedio en los toros tratados con ABZ (43.47 kg) y TBZ+FBZ (42.7 kg), comparados a los toros del control (24.63 kg) ($p<0.05$). En contraste, la evaluación del día 30 al día 60 demostró mayores ganancias de peso en bovinos tratados con TBZ+FBZ (54.83 kg), comparado a los bovinos tratados con ABZ (40.13 kg) y el grupo control (28.47 kg) ($p<0.05$).

Finalmente, la ganancia de peso total del día 0 a 60 fue más alta en los bovinos tratados con TBZ+FBZ (97.53 kg) y estadísticamente significativo a las ganancias de pesos en bovinos tratados con ABZ (83.60 kg) y control (53.10 kg) ($p<0.05$). Por otro lado, los valores estimados de ganancia de peso/día fueron mayores en bovinos tratados con TBZ (1.63 kg/día) en comparación a los demás tratamientos (Cuadro 4)

Cuadro 5. Resultados promedio y desviación estándar para los valores de ganancia de peso de bovinos (kg) durante los días 0 a 30, 30 a 60 y 0 a 60 de estudio

Días de evaluación	T1 (Control)		T2 (ABZ)		T3 9TBZ+FBZ)	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
Día 0 a 30	24.63 ^a	0.45	43.47 ^b	0.55	42.70 ^b	3.65
Día 30 a 60	28.47 ^a	2.56	40.13 ^b	2.15	54.83 ^c	5.75
Día 0 a 60	53.10 ^a	2.81	83.60 ^b	2.42	97.53 ^c	2.54

*Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos ($p<0.05$)

C. Consumo acumulado de alimento y conversión alimenticia

El Cuadro 5 muestra los resultados de consumo de alimento acumulado y conversión alimenticia obtenidos al día 60. Los bovinos tratados con ABZ tuvieron un consumo acumulado promedio de alimento mayor (838.66 kg) que los bovinos del control (798.41 kg) y tratados con TBZ+FBZ (696.36 kg). Estos resultados fueron estadísticamente diferentes ($p<0.05$). Los bovinos tratados con TBZ+FBZ presentaron una mejor conversión alimenticia (2.22), comparado a los bovinos tratados con ABZ (2.77) y control (2.95) ($p<0.05$).

Cuadro 6. Resultados promedio y desviación estándar para el consumo acumulado de alimento y conversión alimenticia de los bovinos durante el estudio

	T1 (Control)		T2 (ABZ)		T3 (TBZ+FBZ)	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
Consumo acumulado de alimento	798.41 ^a	9.59	838.66 ^b	10.58	696.36 ^c	10.36
Conversión alimenticia	2.95 ^a	0.03	2.77 ^b	0.02	2.22 ^c	0.03

*Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos ($p<0.05$).

D. Evaluación de hallazgos macroscópicos en hígados

La presencia de conductos biliares prominentes fue reportada con mayor frecuencia en hígados de bovinos del control (43.3%) comparado a los bovinos tratados con ABZ (10%). Los bovinos tratados con TBZ+FBZ no reportaron este hallazgo. Por otro lado, los abscesos hepáticos fueron únicamente reportados en bovinos del control (10.0%). La presencia de fasciolas adultas en hígados fue observada en bovinos del control (26.7%) y bovinos tratados con ABZ [10.0%]. En contraste, este hallazgo no se observó en bovinos tratados con TBZ+FBZ. Las frecuencias de hallazgos obtenidos entre tratamientos fueron estadísticamente significativo ($p<0.05$). (Cuadro 6).

Cuadro 7. Frecuencia de lesiones y hallazgos macroscópicos en hígados de bovinos

Lesiones y hallazgos	T1 (Control)		T2 (ABZ)		T3 (TBZ+FBZ)	
	Positivos/ Total	Frecuencia [%]	Positivos/ Total	Frecuencia [%]	Positivos/ Total	Frecuencia [%]
Conductos biliares prominentes	13/30	43.3	3/30	10.0	0/30	0.0
Abscesos hepáticos	3/30	10.0	0/30	0.0	0/30	0.0
Presencia de parásitos adultos	8/30	26.7	3/30	10.0	0/30	0.0

V. DISCUSION

La fasciolosis bovina es una enfermedad de gran impacto en la producción animal altoandina donde *F. hepatica* es endémica. Estas zonas presentan tasas de infección muy altas en las especies ganaderas. La enfermedad tiene un efecto negativo en la productividad animal y además repercute en la salud pública debido a su potencial zoonótico (Acha & Szyfres, 2003; Espinoza *et al.*, 2010).

La implementación de una terapia efectiva es necesaria para el control de la fasciolosis en el ganado animal a nivel de los productores pecuarios. Esto permitiría mejorar los parámetros productivos de los bovinos durante la fase de engorde para ganancia de peso superior. Por lo tanto, los beneficios económicos serán mayores para el productor. Los bovinos en regiones altoandinas de nuestro país presentan una alimentación deficiente. El período de engorde en condiciones estabuladas antes de su beneficio debe ser más eficiente.

La combinación TBZ+FBZ resultó mejor que el ABZ tanto en los parámetros productivos peso, ganancia de peso y conversión alimenticia, como en la evaluación de hallazgos macroscópicos post-mortem en hígados. Una posible limitante en nuestro estudio es el no haber considerado la carga parasitaria inicial con huevos de fasciola en los animales. No obstante, la presencia de lesiones macroscópicas y presencia de parásitos adultos en los animales control no tratados confirman la infección inicial en los animales. La distribución de los bovinos en las respectivas unidades experimentales para cada tratamiento se realizó por aleatorización irrestricta.

Los bovinos tratados con ABZ presentaron un peso promedio ligeramente superior a inicio del estudio. Sin embargo, una diferencia superior de 10 kilos para los toros tratados con TBZ+FBZ que los toros tratados con ABZ se observó hacia el día 60. Por lo tanto, la combinación TBZ+ABZ resulta más eficaz tanto contra las fases adultas como contra las fases juveniles de *F. hepatica* a diferencia del ABZ (Dalton, 1999; Foreyt, 1988). El TBZ, además de su efecto inhibitorio sobre la polimerización de la actina en los microtúbulos, inhibe la síntesis de proteínas del tegumento (Dalton, 1999). Finalmente, el TBZ conjuntamente con cualquier otro agente demuestra la mejora más rápida en los bovinos tratados (Fang *et al.*, 2014).

Los resultados de un estudio reciente demuestran la eficacia del TBZ contra fasciolosis en bovinos naturalmente infectados. Este tratamiento evitó la eliminación de huevos de fasciola y una mejora en los parámetros productivos (Forbes *et al.*, 2015). Sin embargo, la emergencia de resistencia a TBZ se ha comenzado a reportar durante los últimos años. Por ejemplo, Estela y Ortiz (2014) reportaron que el tratamiento con dosis única de TBZ no resultó eficaz para el tratamiento de la fasciolosis bovina en zonas por encima de los 3 000 metros sobre el nivel del mar. Este problema es más común en zonas donde se han implementado estrategias de desparasitación inadecuadas, utilizando el TBZ en forma desmedida y sin control veterinario. Aunque el tratamiento TBZ+FBZ es adecuado durante la fase de engorde de los bovinos, se debe procurar que su implementación sea adecuada y de acuerdo a las dosis recomendadas.

En conclusión, la combinación TBZ+FBZ resulta óptima al mejorar significativamente los parámetros productivos (peso corporal, ganancia de peso y conversión alimenticia) en bovinos de engorde comparado al ABZ a dosis única. Además, lesiones ni hallazgos se observaron en toros tratados con TBZ+FBZ. Esto demostraría el efecto rápido de estos fármacos en toros destinados a engorde, lo que repercute positivamente para los productores pecuarios.

VI. CONCLUSIONES

Los resultados demostraron que la combinación TBZ+FBZ mejoró los parámetros productivos peso corporal, ganancia de peso y conversión alimenticia en bovinos de manera más eficiente, en comparación al uso de ABZ.

La ausencia de lesiones macroscópicas en los hígados ni presencia de fasciolas adultas en bovinos dosificados con TBZ+FBZ comparado a los otros tratamientos [ABZ y bovinos control] se demostró en este estudio.

Estos resultados demuestran que el TBZ+FBZ a dosis única es una droga eficaz desde el punto de vista económica mejorando los parámetros productivos y la apariencia del hígado, que es de gran importancia económica para los productores pecuarios.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Acha P, Szyfres B. 2003.** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3ra Edición. Washington, Estados Unidos. OPS. 413p.
2. **Alpizar CE, Bianque De Olivera J, Jimenez A, Hernandez J, Berrocal A, Romero JJ. 2013.** *Fasciola hepatica* en ganado bovino de carne en Siquirres y lesiones anatómo-histopatológicas de hígados bovinos decomisados en mataderos de Costa Rica. *Agronomía Costarricense*, 37(2): 7-16.
3. **Baca R. 1968.** Aspectos de la tecnología moderna en la producción de carnes. Resumen del Simposio sobre la producción de bovinos de carne. Perú, Lima. 45p.
4. **Barahona, M. 2001.** EEA INTA Santa Cruz, Rio Gallegos (Santa Cruz).
5. **Bavera, G. A. 2000.** Manejo y alimentación del ternero al inicio del período de feedlot. Cursos de Producción Bovina de Carne, FAV UNRC. www.produccionanimal.com.ar
6. **Behm CA, Sangster NC. 1999.** Fasciolosis: Pathology, pathophysiology and clinical aspect. Dalton J (Ed). Cambridge, UK. CABI Publishing. 185-224.
7. **Bennet JL, Kohler P. 1987.** *Fasciola hepatica*: action in vitro of triclabendazole on immature and adult stages. *Exp Parasitol* 63: 49-57
8. **Boray JC. 1969.** Experimental fasciolosis in Australia. *Adv Parasitol*, 7: 95-209.
9. **Borchet A. 1981.** Parasitología Veterinaria. 3ra Edición. Zaragoza España. Editorial Acribia. 745p.
10. **Brown CC, Baker DC, Barker IK. 2007.** Alimentary System. In: Maxie MG (Ed). Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer NC, *Pathology of Domestic Animals*. (Vol. 2). London, UK. Elsevier Saunders.

11. **Carrada T, Escamilla JR. 2005.** Fasciolosis: Revisión clínico-epidemiológica actualizada. *Rev Mex Patol Clin*, 52(2): 83-96.
12. **Campbell WC. 1990.** Benzimidazole: veterinary uses. *Parasitol today*, 6: 130-133.
13. **Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Estados Unidos.** [Internet], [2 de Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/fascioliasis/index.html>
14. **Chavarría Cholán, E., Idrogo Benavides, M. 2015.** Situación actual de la Industria de la Carne y de los Productos Cárnicos en el Perú y Cajamarca. <http://www.actualidadganadera.com/articulos/mejora-calidad-de-carne-produccion-ganado-engorde.htm>
15. **Chávez A, Sánchez L, Arana C, Suarez F. 2012.** Resistencia a antihelmínticos y prevalencia de fasciolosis bovina en la ganadería lechera de Jauja, Perú. *Rev Inv Vet Peru*, 23(1): 90-97.
16. **Chauvin A, Boulard C. 1996.** Local immune response to experimental *Fasciola hepatica* infection in sheep. *Parasite*, 3: 209-215.
17. **Claxton JR, Zambrano H, Ortiz P, Delgado E, Escurra E, Clarkson MJ.** Strategic control of fasciolosis in the inter-andean valley of Cajamarca, Peru. *Vet Res*, 143(2): 42-5.
18. **Cordero Del Campillo M, Rojo F, Martínez A. 1999.** *Parasitología Veterinaria*. España. Editorial Interamericana McGraw Hill. pp 260-262.
19. **Dalton JP. 1999.** Fasciolosis. Cambridge, UK. CABI Publishing. 561p.
20. **Delatour P, Parish R. 1986.** Benzimidazole antihelminthics and related compounds: Toxicity and evaluation of residues. En: *Residues in Animals*. Rico A (Eds). New York. Academic Press. 175-303.
21. **Dow C, Ross JG, Tood JR. 1968.** The histopathology of *Fasciola hepatica* in mammalian host. *Parasitol* 58: 120-135.
22. **Drouillard JS, Klopfenstein TJ, Britto RA, Bauer ML, Gramlich SM, Wester TJ, Ferrell CL. 1991.** Growth, Body composition, and Visceral Organ Mass And Metabolism IN Lambs During And After Metabolizable Protein Or Net Energy Restrictions *J. Anim. Sci.* 69:33573375.
23. **Espinoza JR, Terashima A, Herrera-Velit P, Marcos L. 2010.** Fasciolosis humana y animal en el Perú: Impacto en la economía de las zonas endémicas. Simposio Zoonosis Parasitarias. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 27(4): 604-12.
24. **Estela J, Ortiz P. 2014.** Efficacy of Triclabendazole and prevalence of *Fasciola hepatica* in dairy cattle raised above 3200 meters the sea level in the provinces of Cajamarca, Hualgayoc and Celendin, Perú. 13th International Congress of Parasitology (ICOPA XII). Mexico. August 10th-15th.

25. **Evaristo R. 2013.** Enfermedades más comunes en un centro de engorde de la cuenca de Lima. Boletín Electrónico Perulactea. [Internet] [24 de Julio del 2013]. Disponible en: <http://www.perulactea.com/2013/06/24/enfermedades-mas-comunes-en-un-centro-de-engorde-de-la-cuenca-de-lima/>
26. **Forbes AB, Reddick D, Stear MJ. 2015.** Efficacy of treatment of cattle for liver fluke at housing: influence of differences in flukicidal activity against juvenil *Fasciola hepatica*. Veterinary Record, 176(13): 333.
27. **Fang W, Chen F, Liu H, Yang Q, Yang L. 2014.** Comparison between albendazole and triclabendazole against *Fasciola gigantica* in human. Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi, 26(1): 106-8.
28. **Fairweather I, Boray C. 1999.** Triclabendazole: new skills to unravel an old (ish) enigma. J Helminthol 79: 227-234.
29. **Foreyt WJ. 1988.** Efficacy of a Febendazole+Triclabendazole combination against *Fasciola hepatica* and gastrointestinal nematodes in sheep. Vet Parasitol, 26(3-4): 265-71. Se repite ... es igual a 28
30. **Giraldo DM. 2009.** Enfermedades Parasitarias: la *Fasciola hepatica*. En: Animal Health. Atlantic International University. P102-8.
31. **González M. 2001.** Incidencia de la *Fasciola hepatica* en la cabaña ganadera asturiana. Medicina Veterinaria; Disponible en: www.frisona.com/wed/tecnologia/articulos/art.5.htm
32. **Happy FA, Boray JC. 1969.** Cuantitative diagnosis .1 Comparative studies on quantitative faecal examinations for chronic *Fasciola hepatica* infection in sheep. Australian Veterinary Journal, 45(7): 326-328.
33. **Hidalgo V. 1996.** Nutrición y Alimentación de Vacunos de engorde. Programa de Investigación y proyección Social de Carnes. 2ª Edición pp 55-56.
34. **Hidalgo Lozano, V, Moreno Rojas A, Flores Mere A, Rojas Flores, J. 1996.** Engorde Intensivo de Vacunos. Pp 128-133
35. **Hornick JL , Van Eenaeme C, Gérard O, Dufrasne I, Istass L. 2000.** Mechanisms of reduced compensatory growth. Domest. Anim. Endocrinol. 19:121132.
36. **Instituto Nacional de Estadística e Informática(INEI). 1998.** La actividad pecuaria regional y nacional. En: El productor agropecuario: condiciones de vida y pobreza. Lima, INEI.
37. **Jensen R, Mackey D. 1973.** Enfermedades de los bovinos en los corrales de engorda. México D.F, México. Editorial Hispanoamericana. 413p.
38. **Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. 1993.** Pathology of Domestic Animals. 4th Ed. Vol 3. California, USA. Academic Press. p209-211.

39. **Kendall SB, Parfill JW. 1962.** The chemotherapy of fasciolosis. British Veterinary Journal, 118:1-10.
40. **Kelly WR. 1993.** The liver and biliary system. En: Pathology of Domestic Animals. Jubb K, Kennedy P & Palmer N (Eds). 319-407p.
41. **Keisser J, Engels D, Büscher G, Utzinger J. 2005.** Triclabendazole for the treatment of fascioliasis and paragonimiasis. Expert Opin Investig Drugs, 14(12): 1513-26.
42. **Leguía G. 1991a.** La Distomatosis en el Perú. En: Zoonosis de interés veterinario en el Perú. Zaldivar (Eds). Lima, Perú. Editorial Ministerio de Salud. p 3-5.
43. **Leguía G. 1991b.** Distomatosis hepática en el Perú: Epidemiología y Control. Lima: Ciba Geigy – Hoescht. 45p.
44. **Leguía G. 1988.** Distomatosis hepatica en el Perú: Epidemiología y Control. Laboratorios CIBA-GEIGY, Lima-Peru.
45. **Lenton LM, Bygrave FL, Behm CA. 1996.** Fasciola hepatica infection in sheep: changes in liver metabolism. Res Vet Sci, 61: 152-156.
46. **Loyacano A, Williams J, Gurie J, DeRosa A. 2002.** Effect of gastrointestinal nematode and liver flukes infection on weight gain and reproductive performance in beef heifers. Vet Parasitol, 107: 227-234.
47. **Mamani W, Condori R. 2009.** Determinación de resistencia antihelmíntica (F. hepatica) en ovinos frente a Albendazol y Triclabendazol, en La Paz, Bolivia. Rev Inv Vet Peru, 20(2): 254-262.
48. **Manrique MJ, Cuadros CS. 2002.** Fasciolosis: Buscando estrategias de control. Arequipa, Peru. Editorial Akuaella. p.126.
49. **Marley SE, Corwin RM, Hutcheson DP. 1996.** Effect of Fasciola hepatica on productivity of beef steers from pasture through feedlot. Agri-Practice 17: 18-23.
50. **Martínez-Moreno A, Jiménez-Luque V, Moreno T, Redonde E, Martín De Las Mulas J, Pérez J. 1999.** Liver pathology and immune response in experimental Fasciola hepatica infection in goats. Vet Parasitol, 82: 19-33
51. **Martínez-Moreno A, Jiménez V, Martínez-Cruz MS, Martínez-Moreno FJ, Becerra C, Hernández S. 1997.** Triclabendazole treatment in experimental goat fasciolosis: antihelmintic efficacy and influence in antibody response and pathophysiology of the disease. Vet Parasitol, 68(1-2): 57-67.
52. **McKellar Q, Scott E. 1990.** The benzimidazol antihelmintic agents: a review. J Vet Pharmacol Therap, 13: 223-247.
53. **Meeusen E, Lee CS, Rickard MD, Brandon MR. 1995.** Cellular responses during liver fluke infection in sheep and its evasion by the parasite. Parasite Immunol, 17: 37-45.

54. **Ministerio de Agricultura del Perú (2006).** *Precio promedio al productor de carne.* Recuperado el 27 de julio de 2009. Disponible en: www.minag.gob.pe/situacion-de-las-actividades-de-crianza-y-produccion/vacunados-de-doble-proposito/23.html.
55. **Ministerio de Agricultura del Perú (2013).** Anuario Estadístico de Producción Pecuaria e Industria Avícola. Disponible en: <http://siea.minagri.gob.pe/siea/?q=produccion-pecuaria-e-industria-avicola>
56. **Morales GA, Pino L. 2004.** *Fasciola hepatica* y Distomatosis hepática bovina en Venezuela. Red de Helminología de FAO para América Latina y El Caribe. Disponible en: <http://cnia.inta.gov.ar/helminto>.
57. **Mottier L, Moreno L, Alvarez L, Virkel G, Lanusse C. 2004.** Measurement of Triclabendazole and its metabolites in liver flukes: method development and full validation. *J Pharm Biomed Anal*, 35(5): 991-999
58. **OMS/OPS. 1992.** (debe ir entre paréntesis el significado de las siglas: organización mundial de la salud) Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud. 2 ed. Editorial Washington; D.C. Publicación Científica N° 503 E.U.A. 680- 695 p.
59. **Olaechea FV. Suárez, V.H; Rossanigo, C.E, Romero, JR. 2008.** Trematodes y Cestodes. *Fasciola hepática: Enfermedades parasitarias de los ovinos y otros rumiantes menores en el cono sur de América.* Libro de Enfermedades Parasitarias, Área de Sanidad y Mejoramiento Animal, INTA. 296p.
60. **Olaechea F. 2004.** *Fasciola hepática.* Comunicación Técnica 449. Área de producción animal. Centro Regional Patagonia Norte. Estación Experimental Agropecuaria Bariloche. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) (Eds).
61. **Ortiz P, Scarcella S, Cerna C, Rosales C, Cabrera M, Guzman M, Lamenza P, Solana H. 2013.** Resistance of *Fasciola hepatica* against Triclabendazole in cattle in Cajamarca (Peru): a clinical trial and an in vivo efficacy in sheep. *Vet Parasitol*, 195(1-2): 118-21.
62. **Ortiz P. 2011.** Estado actual de la infección por *Fasciola hepatica* en Cajamarca, Peru. Simposio del XX Congreso Latinoamericano de Parasitología. *Biomédica*, 31(3): 172-179.
63. **Perez J, Ortega J, Moreno T, Morrondo P, Lopez-Sandez C, Martinez-Moreno A. 2002.** Pathological and immunohistochemical study of the liver and hepatic nodes of sheep chronically reinfected with *Fasciola hepatica* with or without triclabendazole treatment. *J Comp Pathol*, 127(1): 30-36.
64. **Pérez J, Martín De Las Mulas J, Carrasco L, Gutiérrez PN, Martínez-Cruz MS, Martínez-Moreno A. 1999.** Pathological and immunohistological study of the liver and

- hepatic lymph nodes in goats primarily and secondarily infected with *Fasciola hepatica*. Journal of Comparative Pathology, 120: 199-210.
65. **Prichard RK, Hennessy DR, Steel J. 1978.** Prolonged administration: A new concept for increasing the spectrum and effectiveness of antihelmintics. Vet Parasitol, 17: 309-315.
 66. **Quiroz H. 2000.** Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos. México. Editorial Uteha. 875p.
 67. **Radostits O, Gay C, Blood D, Hinchcliff K. 2002.** Medicina Veterinaria. Tratado de las enfermedades en el ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino. 9na Edición, Volumen 2. Madrid España. Editorial Interamericana McGraw Hill. 2215p.
 68. **Rahko T. 1969.** The pathology of natural fasciola hepatica infection in cattle. Path Vet 6: 244-256.
 69. **Recalde-Reyes D, Padilla L, Giraldo M, Toro L, Gonzalez MM, Castaño J. 2014.** Prevalencia de *Fasciola hepatica* en humanos y bovinos en el departamento de Quindío, Colombia. Infectio, 18(4); 153-157.
 70. **Reyes E, San Martin F, Arbaiza T, Carcelén F. 1997.** Efecto de la edad y la procedencia del ganado de engorde sobre la ganancia de peso. Rev Inv Vet Peru, 8(1): 59-63.
 71. **Rojas M. 1999.** Parasitismo de los Rumiantes domésticos.:Ed. Maijosa. 383 p
 72. **Rojas M. 2004.** Nosoparasitosis de los ruminantes domésticos Peruanos. 2da Edición. Lima, Perú. Editorial Maijosa. 146p.
 73. **Rojas CM. 1993.** Parasitismo de los Rumiantes domésticos. Terapia, prevención y modelos para su aprendizaje. Lima: Ed. Maijosa. 383 p
 74. **Rojas CM. 1990.** Parasitismo de los rumiantes domésticos: Terapia, prevención y modelos para su aprendizaje. 1ra Edición. Lima, Perú. Editorial Maijosa. 112p.
 75. **Romero R. 2007.** Microbiología y parasitología humana. 3ra Edición. México D.F. México. Editorial Médica Latinoamericana. 1509-1511.
 76. **Ross JG, Dow CY, Todd JR. 1967.** A study of *Fasciola hepatica* infection in sheep. Vet Record, 18: 543-546.
 77. **Rushton B, Murray M. 1977.** Hepatic pathology of a primary experimental infection of *Fasciola hepatica* in sheep. Journal of Comparative pathology, 87: 459-470.
 78. **Sinclair KB. 1967.** Pathogenesis of *Fasciola hepatica* and the other liver-flukes. Helminthological Abstracts, 3: 115-134.
 79. **Sinclair KB. 1962.** Observations of the clinical pathology of ovine fasciolosis. British Veterinary Journal, 118: 37-53.
 80. **Soulsby EJL. 1987.** Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. 7ma Edición. México DF. México. Editorial Interamericana. p256.

81. **Sttit A, Fairweather I, McEnder R. 1995.** The effect of triclabendazole (Fasinex) on protein synthesis by the liver fluke *Fasciola hepatica*. *Int J Parasitol*, 25: 421-429.
82. **Sumano H, Ocampo L. 2006.** *Farmacología Veterinaria*. 3ra Edición. Madrid, España. Editorial McGraw Hill.
83. **Taylor M. 2000.** Use of antihelmintics in cattle. *In practice*, 22(6): 290-292.
84. **Ticona D, Chavez A, Casas G, Chavera A, Li O. 2010.** Prevalencia de *Fasciola hepatica* en bovinos y ovinos de Vilcashuamán, Ayacucho. *Rev Inv Vet Peru*, 21: 168-174.
85. **Urquhart G, Amrour J, Duncan J, Dunn A, Jennings F. 2001.** *Parasitología Veterinaria*. 2da Edición. Zaragoza, España. Editorial Acribia. 117-127p.
86. **Vaz de Carvalho CA. 2012.** Fasciolose em bovinos de engorda. Lisboa-Portugal Pp 34
87. **Verde LS. 1972.** Crecimiento compensatorio. Factores que determinan su manifestación e intensidad. Serie Materiales Didácticos N°1. INTA, EERA Balcarce. 26p
88. **Yildirim A, Ica A, Duzlu O, Inci A. 2007.** Prevalence and risk factors associated with *Fasciola hepatica* in cattle from Kayeri province, Turkey. *Reveu Medecine Veterinaire*, 158: 613-617.